Studien über Immunität

mit besonderer Berücksichtigung veterinärmedizinischer Fragen.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der philosophischen Doktorwürde

verfasst und einer

hohen philosophischen Fakultät

der

K. B. Friedrich-Alexanders-Universität Erlangen

vorgelegt von

Hermann Fluhrer,
Distriktstierarzt in Gräfenberg,
aus Unterampfrach.

Tag der mündlichen Prüfung: 17. Juni 1909.

Erlangen.
K. B. Hof- und Universitäts-Buchdruckerei von Junge & Sohn.
1909.

216

Gedruckt mit Genehmigung der philosophischen Fakultät.

Referent: Herr Professor Dr. Fleischmann.

Dekan: Herr Professor Dr. Wiedemann.

Meiner lieben Familie

gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41542704_0126

Seit lange hat man beobachtet, daß unter einer Anzahl von gesunden Individuen, welche in gleicher Weise mit Infektionserregern in Berührung kommen, nur einige erkranken, während andere selbst bei wiederholter Infektionsgefahr resp. bei absichtlicher Infektion gesund bleiben.

Diese natürliche Resistenz oder angeborene Immunität findet man bei den einzelnen Tierarten, bei bestimmten Rassen und endlich bei einzelnen Individuen. Von bestimmten Infektionskrankheiten werden nur Menschen, von anderen nur Tiere und zwar hier wieder nur bestimmte Tierarten ergriffen; so sind der Mensch gegen Rinderpest, gegen Rotlauf, die Tiere gegen Syphilis, Scharlach u. s. w. resistent. Wiederkäuer sind für Rotz, Hunde für Schweinerotlauf und Milzbrand, Pferde für Lungenseuche, Hühner für Tetanus nicht empfänglich.

Geringfügige Rassenunterschiede sind oft für die Resistenz ausschlaggebend. Die algerischen Schafe sind gegen Milzbrand und Pocken viel weniger empfänglich als die Schafrassen unseres Kontingentes; gewisse Schweinerassen, wie z. B. Yorksireschweine sind gegen Rotlauf resistenter als die übrigen Rassen. Eine individuelle Widerstandsfähigkeit innerhalb derselben Spezies ist bei jeder größeren Epidemie eine allbekannte Erscheinung. Gegen Scharlach, Masern, Pocken

sind viele Individuen völlig resistent und selbst bei schweren Choleraepidemien wird nur ein Bruchteil der Bevölkerung ergriffen. Ähnliche Erfahrungen hat man insbesondere bei Tierseuchen z. B. bei Maul- und Klauenseuche und beim Rotz gemacht.

Aber es handelt sich hier bei dieser scheinbar angeborenen Immunität oder natürlichen Resistenz höchstwahrscheinlich des öfteren um einen Rest früher erworbener Immunität (oder natürlicher Risistenz).

Die neueren Forschungen haben gezeigt, daß erworbene Immunität infolge Überstehens einer Krankheit in leichter und leichtester Form viel häufiger vorkommt als man früher annahm und die natürliche Resistenz vortäuscht z. B. die der Neger gegen Malaria.

Die angeborene Resistenz oder Immunität ist in den wenigsten Fällen eine absolute; meist ist sie nur relativ. Die angeborene Immunität kann unter gewissen Umständen aufgehoben werden. Canabis und Morporgo haben nachgewiesen, daß die gegen Milzbrand immunen Tauben durch längeres Hungern für die Infektion für Milzbrand empfänglich werden [1], [2], [3]).

Für gewöhnlich ist das Kaninchen immun gegen Rauschbrand, es gelingt aber doch ab und zu durch Impfung Kaninchen rauschbrandkrank zu machen. Ziegen, Pferde und Rinder sind ganz immun gegen den Ansteckungsstoff des Schweinerotlaufes, wenn man aber größere Quantitäten von diesem Virus ihnen einverleibt, können sie schwer erkranken. Junge Hunde sind für Milzbrand ziemlich empfänglich, ältere Hunde wenig. Junge, nur auf Milchnahrung angewiesene Kälber erkranken sehr selten an Rauschbrand und sind auch Impfungen gegenüber ziemlich widerstandsfähig; sobald sie aber zu Pflanzenkost übergehen, werden sie

für die genannte Infektionskrankheit sehr empfänglich. Man sieht also, daß das Alter und die Ernährung auf die Immunität, auf die Resistenz Einfluß haben. Wie sehr letztere davon abhängig ist, lehrte der von Feser, München zuerst gemachte, von anderen bestätigte Versuch, wonach Ratten, die bloß mit Fleisch gefüttert werden, gegen bestimmte Dosen von Milzbrand immun zu sein pflegen, während sie bei Brotfütterung der Impfung mit solchem Virus leicht erliegen[4]).

Es ist ferner durch Experimente festgestellt, daß Hunger, einseitige und übermäßige Ernährung solch schwächenden Einfluß ausüben können, daß Tiere leichter den Schädlichkeiten, welche sonst ertragen werden, erliegen und besonders den Infektionen gegenüber weniger widerstandsfähig sind. So z. B. erliegen entfiederte Hühner und geschorene Ratten einer für Kontrolltiere unwirksamen Milzbrandinfektion, besonders wenn die Tiere der abkühlenden Wirkung eines starken Luftstromes ausgesetzt werden. Auch übermäßige körperliche Anstrengung (überhetzte Tiere) macht die Tiere empfänglicher gegen Infektionen[5]).

Ein Verständnis für das Zustandekommen dieser Erscheinungen wurde uns erst in den letzten Jahren durch die besonders am hygienischen Institute der Universität Erlangen geförderten Kenotoxinstudien, auf die weiter unten eingegangen werden soll.

Auch pathologische Veränderungen allgemeiner Natur, wie Blutentziehung, reichliche Wassereinspritzungen, hohe Dosen Alkohol, künstlicher Diabetes vermindern die natürliche Resistenz.

Dieser eben erwähnten natürlichen Resistenz oder angeborenen Immunität stets gegenüber die erworbene Resistenz oder erworbene Immunität. Es ist allgemein

bekannt, daß ein Überstehen gewisser seuchenhafter Krankheiten dem Körper Unempfänglichkeit gegen eine wiederholte gleichartige Infektion bringt; diese Immunität nach Durchseuchung ist teils nur eine zeitliche, auf wenige Wochen oder Monate, teils eine dauernde, auf viele Jahre oder die ganze Lebenszeit sich erstreckende.

So schützt z. B. bei den Tieren das Überstehen von Rinderpest, Lungenseuche, Schafpocken, Brustseuche und Rauschbrand für lange Zeit. Manche Krankheiten bewirken wohl für einige Zeit Immunität, aber nicht ausnahmslos und nicht gleichzeitig bei den verschiedenen Tierspezies; so z. B. rezidiviert der Milzbrand nachweislich bei Menschen und Pferden, während Hammel und Rinder durch einmaliges Überstehen der Krankheit für längere Zeit geschützt sind[6]).

Diese bemerkenswerte Tatsache nun, daß also Individuen gegen gewisse Krankheiten und Schädlichkeiten geschützt d. i. immun sind, denen andere Individuen derselben Gattung unterliegen, mußte die Aufmerksamkeit zahlreicher Naturbeobachter auf sich ziehen und dieselben zu mannigfachen scharfsinnigen Erklärungsversuchen anregen[7]). Von allen Seiten wurde der Fortschritt der jungen Wissenschaft mit hohem Interesse verfolgt.

Jedermann ist ja doch bekannt, daß die Immunitätslehre mehr und mehr zu einem wesentlichen Hilfsmittel der medizinischen Wissenschaft heranwächst. Ihre Methoden haben die Diagnostik erweitert, ihre Erfahrungen die Therapie und Prophylaxis bereichert[8]).

Von geradezu unendlichem Segen ist die Immunitätsforschung für die gesamte medizinische Wissenschaft geworden, für die Humanmedizin in eben solchem

Maße wie für die Veterinärmedizin. Denken wir nur an die Bekämpfung der vielen Tierseuchen, wie Milzbrand, Rinderpest, Rotz u. s. w., die den Landwirten und dem Staate früher so vielen materiellen Schraden verursachten, und jetzt dank dem so großen Stande der Immunitätsforschung sind gerade diese gefürchtesten und gefährlichsten Seuchen so gut wie verschwunden. Gleichwohl wird der Immunitätsforschung trotz ihrer großartigen Errungenschaften vielfach mit Mißtrauen begegnet, und so manche ihrer neuesten Erfolge werden vom größten Teile der Ärzte argwöhnisch abgelehnt.

Aber auch für andere Disziplinen fängt die junge Wissenschaft allmählich an, recht wertvoll zu werden, z. B. für die Physiologie. Verschafft sie doch dem Eingeweihten ungeahnte Einblicke in die intimsten Vorgänge des Zelllebens und ergänzt so die feinsten chemischen und physikalischen Erkenntnisse [8], [9]).

Bis vor nicht allzulanger Zeit waren jedoch die grundlegenden Gesetze der Immunitätsforschung recht rätselhaft und lückenhaft, und sind die Versuche, die Tatsache, daß gewisse Individuen gegen gewisse Krankheiten geschützt sind, denen andere Individuen derselben Gattung unterliegen, zu erklären, dem jeweiligen Stande des naturwissenschaftlichen Könnens recht verschieden ausgefallen. Einigermaßen befriedigend wurden sie erst dann, als die Immunitätsforschung auf Grund exakter Methoden in die Lage kam, mittels biologischer Experimente die natürlichen Verhältnisse nachzuahmen und die Gesetze ihres Geschehens aufzufinden [7], [10]).

Bahnbrechend waren vor allem für die Immunitätsforschung die genialen Entdeckungen der Jennerschen Vaccineimpfung und der Pasteurschen Lyssaimpfung.

Die Schutzblatternimpfung, diese glänzendste Errungenschaft der Immunitätsforschung, blieb trotz ihrer so zutage liegenden nahezu unerreichbaren prophylaktischen Leistungen, was die feineren durch sie veranlaßten Vorgänge im Organismus anlangt, leider immer noch im Dunkel gehüllt. So ist bis heute der Mechanismus des Zustandekommens der Immunität bei der Pockenimpfung noch nicht näher bekannt. Nach Béclère, Chambon und Ménard sowie Martins enthält das Blut von mit Vaccine oder mit Variola geimpften Tieren oder noch mehr solches von Menschen, die die Pockenkrankheit überstanden haben, Substanzen, die die Pockenlymphe an der Entfaltung ihre Wirkung hindern und gleichzeitig immunisierend wirken und lassen die mit dem Blutserum von hoch immunisierten Tieren, namentlich Schafen, neuerer Zeit erzielten günstigen Ergebnisse diese Annahme als wahrscheinlich erscheinen; doch ist die Beschaffenheit der betreffenden Substanzen auch nur annähernd nicht bekannt. Da sich der Pockenausschlag nur mehrere Tage nach dem Eindringen des Kontagiums in die Blutbahn entwickelt, vermag wirksames Blutserum auch während der Inkubationsperiode seine immunisierende Wirkung auszuüben[11]).

Jenner hat bereits im Jahre 1796 die nahe Verwandtschaft der Kuhpocken mit den Menschenpocken erkannt und hat die Kuhpocken auch zur Schutzimpfung von Menschen verwendet. Jenner wies ferner nach, daß Kuhpocken, die Vaccine, auch von einem Menschen die auf den anderen immer wieder mit demselben Erfolge künstlich übertragen werden können, daß also dieser humanisierte Impfstoff die gleiche Schutzwirkung hat wie der vom Tiere abstammende Impfstoff. An Stelle der humanisierten Lymphe wird jedoch fast allgemein

die animale Lymphe, die von Kälbern gewonnen wird, verwendet, da gelegentlich Krankheiten der die Lymphe liefernden Personen (Syphilis, Tuberkulose) durch die Impfung auf die zu impfende Person übertragen werden können. Die günstige Wirkung der Schutzpockenimpfung, der Vaccination, geht zunächst auf das bestimmteste hervor aus den von Jenner und seinen Zeitgenossen in mehreren Tausenden von Fällen vorgenommenen Experimenten mit nachfolgender Variolation der geimpften Individuen; ferner ergibt sich dieselbe in schlagender Weise aus den statistischen Zusammenstellungen aller Länder[11, 12]).

Sehr viel klarer als bei der Vaccination liegen die Verhältnisse bei der im Jahre 1880 von Pasteur zuerst ausgeführten Impfung mit Hühnercholera, namentlich aber bei der Milzbrandimpfung. Dieser geniale französische Forscher fand bekanntlich nicht nur in der Tierpassage ein Mittel, die Virulenz der Milzbrandbazillen herabzusetzen, sondern auch in der Züchtung der Milzbrandbazillen bei einer Temperatur von 42° — 43° eine Möglichkeit, ihre Virulenz abzuschwächen. Die abgeschwächten Milzbrandbazillen erwiesen sich als geeignet zur Impfung von Tieren ähnlich der Jennerschen Vaccineimpfung[1]).

Auf Grund dieser Erfahrungen beruht das von Pasteur unter Mitwirkung von Roux und Chamberland für die Praxis ausgearbeitete Schutzimpfungsverfahren.

Die Herstellung des Impfstoffes geschieht durch Züchtung der Milzbrandbazillen in Bouillon bei einer Temperatur von 42,5° C. Die anfangs für Kaninchen, Meerschweinchen und Mäuse gleich tödlichen Kulturen sind nach zwölftägigem Aufenthalte bei genannter

Temperatur bereits derart abgeschwächt, daß sie Kaninchen nur noch ausnahmsweise töten, nach weiteren 12 Tagen aber tötet die Kultur nur mehr junge Meerschweinchen und Mäuse. Ist die Virulenz bis zu diesen zwei Graden abgeschwächt, so werden sie bei einer Temperatur von 35°—37° C. weiter gezüchtet, mit derselben können frische Bouillonmengen beschickt und auf diese Weise die Impfstoffe in beliebiger Menge hergestellt werden. Die 24 Tage hindurch einer Temperatur von 42,5° C. ausgesetzt gewesene und infolgedessen mehr abgeschwächte Kultur stellt Pasteur ersten, schwächeren, die nur 12 Tage lang auf diese Weise gezüchtete, weniger abgeschwächte Kultur den zweiten, stärkeren Impfstoff dar. Die Schutzimpfung selbst besteht in subkutaner Injektion zuerst des schwächeren, sodann nach 10—12 Tagen des stärkeren Impfstoffes. Die Schutzimpfung beruht nämlich auf dem Prinzipe, daß die erste Impfung, ohne das Leben des Tieres zu gefährden, die natürliche Empfänglichkeit desselben in solchem Maße herabsetzt, daß es nachher die Impfung mit dem stärkeren, für vorher nicht behandelte Tiere eventuell gefährlichen Impfstoff ohne Schaden erträgt, gleichzeitig aber den nötigen Grad der Immunität erlangt. Die verimpften, abgeschwächten Bakterien, die in den Geweben des Körpers kurze Zeit hindurch am Leben bleiben und sich vielleicht auch vermehren, produzieren hier wahrscheinlich chemische Stoffe, die ihrerseits die Bildung von die Immunität unmittelbar bedingenden Schutzkörper anregen. In der auf diese Weise zweimal hervorgerufenen, vorübergehenden Erkrankung nimmt die Empfänglichkeit der Tiere für den Milzbrand derart ab, daß sie später einer durch-

schnittsmäßigen natürlichen Infektion erfolgreich widerstehen.

Die Resultate der Schutzimpfungen sind laut den z. Z. schon in großer Zahl zur Verfügung stehenden Erfahrungen im allgemeinen günstig. Das unterliegt keinem Zweifel mehr, daß nach der Methode Pasteurs für den Milzbrand empfängliche Tiere dauerhaft immunisiert werden können; denn Kontrollversuche, wo schutzgeimpfte Tiere mit stark virulentem Material erfolgreich infiziert worden sind, haben diese Möglichkeit ganz bestimmt erwiesen. Die Immunität erreicht ungefähr zwei Wochen nach der zweiten Impfung den nötigen Grad und währt beiläufig ein Jahr lang; nach Versuchen von Azary haben die schutzgeimpften Schafe nach acht Monaten der künstlichen Infektion noch widerstanden; ein weiteres Andauern der Immunität ist fraglich und darum erscheint in notorischen Milzbranddistrikten eine alljährliche Wiederholung der Impfungen angezeigt [11], [13], [14]).

Die Schutzimpfung gegen Milzbrand wurde allenthalben in ausgedehntem Maße angewendet, und die Resultate haben sich im allgemeinen befriedigend gestaltet.

Besonders gute Resultate wurden in den letzten Jahren durch die hauptsächlich von Sobernheim ausgearbeitete Simultanimmunisierung erzielt, auf die weiter unten eingegangen werden soll.

Das Verfahren der Virulenzabschwächung diente Pasteur weiter auch zur Lyssabekämpfung. Bekanntlich trocknete er das virulente Rückenmark von durch Wutgift verendeten Tieren zunächst über Kalihydrat; je länger solche Stücke von virulentem Rückenmark in Fläschchen mit Kalistücken auf-

bewahrt und dadurch ausgetrocknet sind, um so stärker ist die Virulenz, das infizierende Agens, abgeschwächt, vermindert.

Im Laufe seiner Untersuchungen konstatierte Pasteur vor allem die wichtige Tatsache (1884), daß das Virus der Wutkrankheit durch künstliche Übertragung von Hund auf den Affen und von diesem fortsetzungsweise auf andere Affen allmählich derart abgeschwächt wird, daß es, wieder auf den Hund übertragen, bei diesem keine offene Wut mehr erzeugt, denselben aber gegen eine spätere, mit ungeschwächtem Virus vorgenommene künstliche Infektion immun macht. Andererseits läßt sich die Virulenz des Kontagiums dadurch steigern, daß man dasselbe durch den Körper mehrerer Kaninchen oder Meerschweinchen hindurchleitet. Die erhöhte Virulenz äußert sich darin, daß den letzteren Tieren entnommenes Material bei derart subdural infizierten Kaninchen nach einer bedeutend kürzeren Inkubationsperiode die Tollwut hervorruft.

Das Virus der Wutkrankheit ist nämlich in der Form, wie es an Tieren, die infolge natürlicher Infektion (Straßenwut) erkrankt sind, gewonnen wird, insofern inkonstant, als damit infizierte Tiere nach einer verschieden langen Inkubationsperiode an der Wut erkranken. Durch den Körper von Kaninchen oder Meerschweinchen hindurch geleitet, wird seine Wirkung für diese Tiere nicht nur erhöht, sondern auch derart konstant, daß das Rückenmark vom 25. Kaninchen die Wuterscheinungen regelmäßig um 8; das vom 50. entnommene um 7. und das vom 90. herstammende am 6. Tage hervorruft.

Nach Pasteurs Ansicht behält derart verstärktes Virus diese seine Eigenschaft auch in der späteren

Zeit, und Pasteur bezeichnete es deshalb als „fixes Virus der Wutkrankheit".

Im Besitze eines Wutgiftes von bekannter und konstanter Virulenz hat nun Pasteur die Abschwächung derselben in Angriff genommen. Da die Überimpfung auf Affen schon wegen ihrer Kostspieligkeit nicht lange fortgesetzt werden konnte, wählte er hierzu das kurz eben erwähnte Verfahren: Eintrocknung des virulenten Rückenmarkes von an Tollwut verendeten Tieren über Kalihydrat. Bei konstant auf 23° C. gehaltener Temperatur trocknet das Rückenmark ein und erlischt auch dessen Giftigkeit allmählich, so daß z. B. fünf Tage lang getrocknetes Rückenmark, auf Kaninchen verimpft, erst am 8., 9 Tage lang getrocknetes, erst am 15. Tage die Krankheit hervorruft, 14 Tage lang getrocknetes aber völlig unwirksam ist. Hebt man nun auf diese Weise 14 Tage hindurch täglich ein frisches Rückenmark je eines an der Impfwut verendeten Kaninchens auf, so hat man nach 2 Wochen Wutgift von 14 verschiedenen Virulenzgraden zur Verfügung. Pasteur hat nun Hunde dadurch immunisiert, daß er sie zuerst mit dem schwächsten und dann zweistündlich mit einem um eine Stufe weniger abgeschwächten Virus bis hinauf zu dem nur einen Tag lang getrockneten Rückenmarke subkutan impfte. Hunde, die 2—3 solcher Serienimpfungen unterzogen worden sind, haben später sowohl den Biß eines wutkranken Hundes, als auch die subdurale Injektion des Straßenvirus oder des fixen Virus ohne Schaden ertragen.

Durch weitere Versuche hat Pasteur auch dafür den Beweis erbracht, daß dieses Immunisierungsverfahren auch bei vorher von wutkranken Hunden gebissenen Tieren den Ausbruch der Krankheit verhindert.

Die durch die Schutzimpfung erzeugte Immunität dauert ungefähr ein Jahr lang, kommt jedoch auch noch nach zwei Jahren insoferne zur Geltung, als die Wutkrankheit bedeutend später nach der Infektion ausbricht; nach Högyes erstreckt sich die Dauer der Immunität ausnahmsweise auch auf 5 Jahre; außerdem aber kann sie durch Wiederholung der Schutzimpfung in längeren Zeiträumen auch noch weiter verlängert werden. Ferner hat Högyes die Erfahrung gemacht, daß sich die erworbene Immunität, wenngleich nicht in allen Fällen, von den Eltern auf die Frucht überträgt. Schließlich hat Pasteur das an Hunden gehörig erprobte Verfahren im Juli des Jahres 1885 auch bei einem von einem wütenden Hunde gebissenen Knaben mit Erfolg angewendet und werden seitdem die antirabischen Schutzimpfungen teils nach dem ursprünglichen teils nach mehr oder weniger modifizierten Verfahren in besonders zu diesem Zwecke errichteten Pasteur-Instituten allenthalben bei Menschen angewendet.

Das ausschließlich bei Menschen gebräuchliche Verfahren besteht darin, daß 2 mg Rückenmarksubstanz von Kaninchen, die infolge Impfung mit fixem Virus an der Wut eingegangen sind, in sterilisierter Bouillon zu einer Emulsion verrieben und hierauf in der Bauchgegend subkutan injiziert werden. Man beginnt mit dem seit 14 Tagen getrockneten Rückenmark und geht dann, erst in halbtägigen, später in eintägigen Intervallen zu einem um einen Tag kürzer getrockneten Impfstoff über bis schließlich das nur 3 bezw. 2 Tage lang getrocknetes Mark eingespritzt wird. Die Impfung mit dem seit 5—3 -2 Tage getrockneten Marke wird, namentlich bei Bißwunden am Kopfe, noch 1—2mal wiederholt[11, 15, 16]).

Die Resultate der Impfung sind sehr günstig, und Schädigungen durch das Impfverfahren kommen selten vor. Dank dieser genialen Entdeckung Pasteurs sind Tausende von dem schrecklichen Lyssatade bewahrt geblieben.

Weitere Förderung erfuhr die Immunitätslehre durch die Immunisierungsversuche mit den Stoffwechselprodukten der Bazillen durch Salmon und Smith, Rona, Chamberland, namentlich aber von Behring und Kitasato, welche mit Toxinen von Diphtherie- und Tetanusbazillen Tiere injizierten und deren Serum Erkrankten einspritzten [8]).

Zur Zeit versteht man unter echten Toxinen chemisch noch nicht definierbare, hoch molekulare, nicht dialysierbare, organische Verbindungen, die dadurch charakterisiert sind, daß ein jedes Toxin durch Einführung in die Blutbahn eines Tieres in dessen Organismus ein spezifisches Antitoxin erzeugt, d. h. eine organische Verbindung, mit der das betreffende Toxin beeinflußt werden kann [17]).

Die Antitoxine wirken in der Art, daß sie die von den Bakterien produzierten Toxine neutralisieren und so die schädlichen Einflüsse dieser Gifte auf den Organismus verhindern. Gewisse Bakterien (besonders Diphtherie- und Tetanusbazillen) bilden lösliche Toxine, und die Krankheit selbst beruht auf einer Vergiftung durch diese Giftstoffe. Werden Tiere mit nicht tödlichen Mengen von Toxin geimpft, so treten, wie von Behring zeigte, im Serum dieser Tiere nach einer bestimmten Zeit Stoffe auf, die neu eingeführtes Toxin zu binden und dadurch die Zellen des Organismus von der Einwirkung des Giftes zu schützen vermögen. Durch methodische Einverleibung von anfangs kleinen und all-

mählich immer mehr steigenden Giftdosen kann man Tiere gegen große Toxinmengen immunisieren. Auf jede Toxininjektion folgt eine Reaktion des Körpers, und dabei kommt es zur Bildung von Antitoxin.

Die antitoxischen Substanzen sind frei im Blute des betreffenden Tieres vorhanden. Wird den Tieren Blut entzogen, so ist das daraus abgeschiedene Blutserum imstande, normale, nicht vorbehandelte Tiere gegen eine sichere tödliche Giftdosis zu schützen, ja sogar schon kranke Tiere zu heilen. Bringt man in einem Reagenzglase Toxin und eine entsprechende Menge Antitoxin zusammen, so ist diese Mischung völlig unschädlich. Die Neutralisierung, die Absättigung des Toxins durch das Antitoxin vollzieht sich also im lebenden Organismus wie im Reagenzglase[1]).

Daher entgiftet diphtherie-antitoxinhaltiges Serum, wie zuerst von Behring und Kitasato gelehrt haben, wenn es einen Diphtheriekranken injiziert wird, das spezifische Diphtherietoxin im Blute desselben, so daß der nun von den deletären Wirkungen des Toxins auf lebenswichtige Zellen und Organe befreite Körper des Patienten im Kampfe gegen die Bazillen nicht so leicht unterliegt[8]).

Außer gegen Diphtherie- und Tetanustoxin gelang es auch, Antitoxine gegen eine Reihe anderer Bakteriengifte (Botulismus[18a]), Pyocyaneustoxin[18]), dann gegen mehrere Pflanzengifte (Ricin, Abrin[19]), Crotin) sowie gegen tierische Gifte (Schlangengift, Aalgift, Krötengift) herzustellen. Die von Ehrlich[20]) ausgeführten Versuche mit Ricin und Abrin sind deshalb von Bedeutung, weil sie zum ersten Male die grundlegenden Gesetze der quantitativen Steigerung der Giftimmunität darlegten und die Möglichkeit einer mathematischen

Berechnung des Immunitätsgrades zeigten. Im allgemeinen wirken die Antitoxine spezifisch; d.h. Diphtherieantitoxin wirkt nur gegen Diphhteriegift, Tetanusantitoxin nur gegen Tetanustoxin. Die chemische Natur der Antitoxine ist noch wenig bekannt. Dieselben sind verhältnismäßig widerstandsfähig gegen äußere Einflüsse. Das Tetanusantitoxin erträgt nach Buchner 70°—80°, die Einwirkung des Sonnenlichtes, sowie die Fäulnis, ohne zerstört zu werden. Alle Versuche haben ergeben, daß die Antitoxine Eiweißkörper sind oder jedenfalls fest an den Eiweißkörpern haften [1]).

Ein durch Einverleiben von antitoxinhaltigem Serum geschütztes Individium heißt bekanntlich passivimmun im Gegensatz zu Individuen, die durch Einverleibung von Krankheitserregern aktiv immun werden. Von Simultanimmunisierung spricht man, wenn aktive und passive Immunisierung kombiniert angewendet werden [8]).

Was zunächst die Herstellung des Diphtherieheilserums anlangt, so werden für die Gewinnung desselben ausschließlich Pferde benutzt, die sich relativ leicht immunisieren lassen. Nach jeder subkutanen Gifteinverleibung treten bei den zu immunisierenden Tieren Reaktionen auf, welche sich in Allgemeinerscheinungen (Temperatursteigerung) und lokalen Veränderungen an der Injektionsstelle (Infiltrationen) äußern. Je nach der Empfänglichkeit des Tieres und nach der Menge des Giftes richtet sich der Verlauf der Reaktion. Die Tiere müssen dabei sorgfältig beobachtet und besonders auch gewogen werden; sobald sich eine dauernde Abnahme des Körpergewichtes zeigt, sind die Injektionen zu unterlassen. Es empfiehlt sich, bei der Immunisierung langsam vorzugehen und vor allem bei

der Steigerung der Giftdosen keine zu großen Sprünge zu machen. Es ist deshalb auch notwendig, große Giftmengen zur Verfügung zu haben und bei einem Wechsel das neu in Gebrauch zu ziehende Gift mit dem alten gleichwertig zu machen. Allmählich vertragen die Tiere sehr große Mengen Diphtheriegift (1 Liter und mehr) auf einmal. Meist ist der Immunisierungsprozeß in 3—4 Monaten bendet, und das Blutserum der Tiere hat dann eine sehr beträchtliche antitoxische Eigenschaft erlangt. Der höchste Grad ist etwa 10 Tage nach der letzten Toxininjektion erreicht. Wenn ein Pferd einen hohen Antitoxingehalt seines Blutes zeigt, so wird ihm Blut, und zwar bis zu 6 Liter, mittels Troikaraus der Vena jugularis entnommen; das Blutserum läßt man sich dann abscheiden, und das Serum wird auf seinen Immunisierungswert geprüft. Die genaue Bestimmung des Immunisierungswertes ist für die Verwendbarkeit eines Serums von der größten Bedeutung, und in Deutschland darf nur ein Serum in den Handel kommen, des im staatlichen Institut für experimentelle Therapie in Frankfurt a. M. geprüft wurde[1]).

Das Serum wird in Deutschland vorschriftsmäßig mit 0,5% Phenol oder 0,3% Metakesol versetzt, um der Gefahr seitens etwa latent vorhanden gewesenen Rotzerkrankung der Pferde zu begegnen; denn Rotzbazillen werden nach H. Bonhoff dadurch sicher getötet[21]).

Was die Wirkung des Diphtherieheilserums anlangt, so ist dieselbe bei prophylaktischer Anwendung am zuverlässigsten. Im übrigen sind die Erfolge der Diphtherieserumbehandlung als äußerst günstig zu beurteilen. Aus den umfangreichen Statistiken läßt sich eine deutliche Abnahme der Mortalität nicht verkennen.

Bekanntlich kann das Diphtherieheilserum, ähnlich wie manche andere Mittel unseres Arzneischatzes, gelegentlich mehr oder weniger unangenehme Neben- und Nachwirkungen entfalten, namentlich Hautausschläge der mannigfachsten Art, sowie Gelenkschmerzen und Gelenkschwellungen. Die Exantheme sind meist urticaria-artige, seltener scharlach-artige und oft mit Fieber verbunden. Meist treten die Ausschläge nach einer gewissen Inkubationszeit, etwa 6—8 Tage nach der Injektion auf, und verschwinden wieder in einigen Tagen. Die Gelenkschmerzen und Gelenkschwellungen sind teils mit diesen Exanthemen verbunden, teils treten sie auch selbständig auf; doch werden diese Gelenkaffektionen weit seltener beobachet als die Exantheme, und zwar manchmal auch bei nicht mit Serum behandelten Fällen, so daß es sich sicherlich nicht immer um eine Serumwirkung handelt. Diese unangenehmen Nebenwirkungen sind, wie jetzt wohl sicher festgestellt sein dürfte, keineswegs dem Gehalt des Diphtherieheilserums an Antitoxinen, sondern dem Serum als solchen zuzuschreiben. Dieselben Exantheme wurden auch bei der Injektion von normalem, sterilen Serum sowohl, als auch von anderen Immunserumarten beobachtet. Außerdem tritt bei den höherwertigen Seren keine Steigerung der Nebenwirkungen ein. Offenbar bedarf es zum Zustandekommen dieser Nacherkrankungen auch einer gewissen Idiosynkrasie. Wiederholt wurde beobachtet, daß ein Serum von derselben Herkunft und mit derselben Operationsnummer in dem einen Falle einen Ausschlag verursachte, in dem anderen aber nicht; es handelt sich also um eine Art toxischer Wirkung des betreffenden Pferdeserums, ähnlich wie es bei den Exanthemen nach Genuß von Erdbeeren

oder Krebsen bei hierzu disponierten Personen angenommen wird. Ernstliche schädliche Nebenwirkungen hat das Diphtherieserum dagegen nicht; sonst wären bei der enormen Zahl der bis jetzt in der ganzen Welt gemachten Injektionen etwa beobachtete Schädigungen längst bekannt geworden[1, 22, 23, 24]).

Die nach wiederholten Seruminjektionen auftretenden Anaphylaxieerscheinungen (Überempfindlichkeitserscheinungen) sind in den letzten Jahren besonders eingehend von französischen Autoren studiert worden. Die feineren Vorgänge sind bei der Anaphylaxie zweifellos recht vielgestaltig und keineswegs genügend geklärt. Smith hat z. B. beobachtet, daß mit Diphtheriegift und Pferdeserum (antitoxischem) behandelte Meerschweinchen sterben, wenn ihnen später kleine Mengen von Pferdeserum injiziert werden. Otto vermochte das zu bestätigen. Er ist der Meinung, es handle sich hierbei um Überempfindlichkeit gegen Pferdeserum, die indeß nur bei vorheriger Einwirkung von Diphtheriegift und Pferdeserum zur Erscheinung kommt; auch gelang ihm der Nachweis, daß das Phänomen sich nicht einstellt bei Meerschweinchen, die nur mit Diphtheriegift, aber auch nicht bei solchen, die nur mit Pferdeserum injiziert wurden[25]).

Ebenso wie das Diphtherieheilserum ist auch das Tetanusserum am wirksamsten bei prophylaktischer Anwendung. Die Gewinnung des Tetanusantitoxins geschieht ähnlich wie beim Diphtherieantitoxin; aber ist schwieriger und komplizierter, da die Pferde sehr empfindlich sind gegen Tetanusgift, und die Reaktionen nach den Toxineinspritzungen meist sehr heftig sind. Man muß daher bei der Immunisierung mit künstlich stark abgeschwächten, dann allmählich weniger ab-

geschwächtem Gifte beginnen, und dann kann man erst zu der Injektion von wirksamem Gifte schreiten. Das Tetanusgift ist eines der stärksten Toxine. Zur Abschwächung des Giftes benutzte v. Behring Jodtrichlorid, Roux und Veillard Lugelsche Jodlösung. Auf jede Injektion des Giftes erfolgt beim Pferde eine Reaktion, und zwar selbst dann, wenn das Tier schon lange in Behandlung war und einen hohen Grad von Immunität bereits erreicht hat. Während dieser Periode kann dem Tiere kein Blut zu Heilzwecken entnommen werden. Erst nach 8 bis 10 Tagen erscheint regelmäßig mindestens die alte Höhe des Immunisierungswertes, und da beginnt ein langsames, weiteres Steigen. Nachdem die Pferde durch die entsprechenden Toxindosen hoch immunisiert sind, wird ihnen durch einen Aderlaß Blut entzogen, dasselbe in Glaszylinder absetzen gelassen und das sich ausscheidende Serum auf seinen Immunisierungswert geprüft. Um die Immunität der Tiere hoch zu halten, müssen von Zeit zu Zeit die Toxininjektionen wiederholt werden. Die Schutzimpfung gegen Tetanus mittelst Tetanusserum wurde besonders von Nocard bei Tieren im großen Maßstabe angewendet. Nocard hat in den Jahren 1885—1897 bei 2373 Pferden und 332 anderen größeren Tieren die Immunisierung durchgeführt und kein Tier verloren. Ein einziges Pferd, das am 5. Tage nach einer Hufverletzung, also sehr spät in Behandlung kam, erkrankte leicht an Tetanus ohne zu sterben. Im selben Zeitraum und unter denselben Verhältnissen waren vorher 191 Tetanusfälle bei Pferden und 68 bei anderen Tieren vorgekommen. Die Immunisierung hat also außerordentlich gute und sichere Resultate ergeben. Nocard empfiehlt diese Immunisierung zunächst vor

chirurgischen Operationen bei Pferden und bei anderen Tieren, die unter ungünstigen aseptischen Verhältnissen ausgeführt werden müssen, dann nach allen Verletzungen, die gewöhnlich Tetanus im Gefolge haben. Auf letztere Fälle ist auch beim Menschen entschieden das Hauptgewicht zu legen. Da aber oft der Tetanus sich an Verletzungen anschließt, welche gar nicht beobachtet werden, so würde es sich wenigstens in Gegenden, wo der Tetanus sozusagen endemisch auftritt, wohl empfehlen, auch ohne diese Indikationen zu immunisieren. Der Impfschutz dauert bei Pferden und bei Verwendung von Pferdeserum, also homologem Serum, verhältnismäßig lange, wahrscheinlich mehrere Monate.

Bei der Anwendung des Antitoxins zur Heilung zeigte es sich, daß diese Anwendung ganz außerordentlich viel ungünstigere Verhältnisse darbietet, als sich nach den Resultaten der Immunisierung erwarten ließ. Behring und Knorr stellten dann die dabei in Betracht kommenden Verhältnisse experimentell unter Verwendung von Tetanusgift näher fest.

Nach dem Ausfall der Tierversuche ist die Heilwirkung des Tetanusserums bei der natürlichen Erkrankung von vornherein viel weniger aussichtsvoll als bei Diphtherie. Während hier zu der Zeit, in der die Diphtherie deutlich in die Erscheinung tritt, noch nicht eine einfache tötliche Giftdosis fest gebunden zu sein pflegt, ist die Bindung des Tetanusgiftes an die betreffenden Ganglienzellen zu der Zeit, wo wir beim Menschen eine Diagnose auf Tetanus stellen können, schon eine unlösliche geworden, da das Gift bereits seine deletären Wirkungen entfaltet hat und nicht mehr leicht losgerissen werden kann. Nach den

experimentellen Untersuchungen von H. Meyer und Ramson über die Resorption des Tetanusgiftes und -antitoxins müssen wir allerdings eine andere Erklärung annehmen. Das Gift wird weder auf dem Lymphwege, noch auf dem Blutwege an die giftempfindlichen Zellen des Zentralnervensystems geführt, sondern nur auf der Bahn der motorischen Nerven; die Aufnahme erfolgt ziemlich schnell. Das nebenbei einverleibte Antitoxin vermag dem Gift in die Nerven und durch sie in das Zentralnervensystem nicht zu folgen; es wird durch Vermittelung der Lymphbahnen vom Blute aufgenommen, und die Resorption erfolgt sehr langsam.

Die ungünstigen Heilungserfolge bei Tieren und Menschen sind auch deshalb leicht erklärlich, weil die Behandlung viel zu spät beginnt, zu einer Zeit, in der die Symptome bereits ausgesprochen sind und das Serum auch nach den Laboratoriumsversuchen nicht mehr wirken kann. Der Erfolg des Serums ist also von der Schnelligkeit abhängig, mit der es nach Beginn der ersten tetanischen Symptome angewandt wird. Die möglichst frühzeitige Injektion ist beim Tetanus noch viel wichtiger als bei der Diphtherie[1], [11], [21], [26], [27], [28], [29], [30]).

So gut wie gar keine praktischen Erfolge aber zeitigte die rein passive Immunisierung mit spezifischen Seren anderer Infektionskrankheiten, z. B. der Cholera, des Typhus, der Pest u. s. w.

Es liegt nun nahe, die Vorteile beider Immunisierungsmethoden zu vereinigen und ihre Nachteile erheblich dadurch zu verringern, daß man gleichzeitig durch abgeschwächte Krankheitserreger aktiv und durch Serum immuner oder spezifisch immunisierter Tiere passiv immunisiert. Das Serum bewirkt dann eventuell, daß der Schutz sofort eintritt und daß die Reaktions-

(Krankheits)erscheinungen infolge der aktiven Immunisierung geringer werden; letztere gewährt dagegen eine erheblich längere Dauer des Impfschutzes. Eine solche kombinierte Methode, also eine sogenannte Simultanimmunisierung ist für die Pest empfohlen, aber praktisch noch nicht genügend geprüft; günstig lauten zwar die Berichte über Erfolge, die in Indien mit der Simultanimmunisierung gegen Pest erzielt worden sind. Allerdings wird sich bei uns nicht so leicht jeder Arzt dazu entschließen können, Gesunden abgetötete, abgeschwächte Kulturen einzuverleiben.

Die englische und später die deutsche Militär-Sanitätsverwaltung sind allerdings wegen der heftigen Typhusgefahr in Südafrika in diese Lage gekommen.

Aus Berichten von englischer Seite, wie auch von deutschen Sanitätsoffizieren geht hervor, daß bei gut ausgeführter Injektion abgetöteter Typhusbazillen die Nebenerscheinungen minimaler sind, während ein gewisser Schutz tatsächlich dadurch eintritt, der sich namentlich durch geringe Mortalitätsziffern der noch an Typhus Erkrankenden zu erkennen gibt[8]).

Die größten Erfolge feiert jedoch die aktive resp. Simultanimmunisierung bei der Anwendung gegen verschiedene Tierseuchen. So ist der Schweinerotlauf in überraschender Weise zum Nutzen und Segen der Landwirtschaft durch die Simultanimmunisierung bekämpfbar geworden.

Was zunächst den Schweinerotlauf betrifft, so hatten Emmerich und Mastbaum[31]) im Jahre 1891 gefunden, daß das Blutserum gegen Rotlauf immunisierter Kaninchen immunisierende Eigenschaften besitzt. Später (1893) stellte Lorenz[32]) aus künstlich immunisierten Schweinen ein wirksames Serum her,

welches er, auf $^1/_3$ des ursprünglichen Volumens eingeengt, auch zur Schutzimpfung von Schweinen verwendete. Da Schweine, sowie Schafe nur geringe Mengen von Serum liefern, haben Léclainche (1898) und mit ihm fast gleichzeitig Schütz und Voges[33]) Pferde zu diesem Zwecke präpariert, und dient gegenwärtig fast ausschließlich aus solchen Tieren gewonnenes Serum zur Impfung von Schweinen. Wirksames Blutserum läßt sich übrigens auch von Rindern herstellen (Schreiber, Kitt), und besteht das Landsberger Serum aus einem Gemisch von Pferde- und Rinderserum.

Was nun die zur Zeit gebräuchlichste Herstellung des Immunserums anlangt, so dienen hiezu gesunde Pferde, denen in ca. wöchentlichen Intervallen steigende Mengen (von 50,0 ccm bis zu 500,0 ccm) virulenter Bouillonkultur des Rotlaufbazillus in die Vena jugularis injiziert werden. Die Tiere reagieren auf die Einspritzungen mit Fieber, Muskelzittern, gelegentlich auch mit Durchfall. Nach etwa 2—3 monatlicher solcher Behandlung liefern sie ein Serum, das die Rotlaufbazillen stark agglutiniert und wovon 0,5 ccm gegen eine gleiche Menge in $2^1/_2$—3 Tagen tötender virulenter Kultur schützt. In Deutschland darf nur solches Serum in den Verkehr gebracht werden, wovon 0,015 g eine Maus von 15 g Körpergewicht gegen eine gleichzeitig subkutane Injektion von 0,1 g virulenter Bouillonkultur wirksam schützen.

Zur Schutzimpfung der Schweine geeignetes Immunserum muß von der erwähnten Stärke und höchstens ein Jahr alt sein, die virulente Bouillonkultur aber frisch, höchstens ein Monat alt sein (die Virulenz der letzteren wird bei längerem Stehen, namentlich dem Sonnenlichte ausgesetzt, abgeschwächt). Hinsichtlich

des Impferfolges ist es gleichgiltig, ob das Blutserum und Virus gleichzeitig, jedoch an verschiedenen Stellen (Lorenz, Schütz), oder aber das Virus einige Tage nach dem Serum (Lorenz) den Tieren subkutan injiziert wird; für die Praxis ist das erstere Verfahren wegen seiner Einfachheit dem letzteren vorzuziehen. Bereits infizierte Schweine dürfen natürlich keine Kultur mit dem Serum erhalten.

Am gebräuchlichsten ist die Lorenz'sche Methode, wonach das erstemal das Immunserum unter die Haut des einen Ohres und unmittelbar danach 0,25—1,0 ccm der Kultur in das andere Ohr injiziert wird; bei diesem Verfahren dauert der Impfschutz 5—6 Monate; injiziert man jedoch nach 12—15 Tagen noch einmal die doppelte Menge Kultur, so beträgt die Dauer des Impfschutzes ein Jahr. Die Resultate der Schutzimpfung mit Immunserum und Bazillenkultur haben sich im allgemeinen in der Praxis günstig gestaltet. Die zur Zeit der Impfung noch nicht angesteckten Schweine ertragen die Impfung gewöhnlich ohne besondere Reaktion und widerstehen später der natürlichen Infektion. In Fällen, in denen bereits Schweine mit Rotlaufbazillen infiziert sind, verspricht die Behandlung mit Immunserum am ehesten Erfolg, wenn die Tiere gleich im Beginn der Krankheit der Behandlung unterzogen werden. Nach den Erfahrungen der letzten Jahre übt nämlich die spätestens 6—12 Stunden nach dem Erscheinen der ersten Symptome vorgenommene subkutane Seruminjektion in den meisten Fällen eine heilsame Wirkung aus; nur muß von dem Serum eine größere Menge, die doppelte bis dreifache, subkutan injiziert werden; auch ist es ratsam, diese Dosis bis zum Eintritt einer entschiedenen Besserung 6—8stündlich zu wieder-

holen[34], [35], [36a], [36b], [11]). Jedoch scheinen auch die oben bei Diphterieserumimpfung genannten Anaphylaxieerscheinungen vorzukommen, indem Verfasser beobachten konnte, daß einige nur mit Rotlaufserum geimpfte junge Schweine (6—8 Wochen alte) an schweren Allgemeinerscheinungen erkrankten und auch innerhalb 8 Tage verendeten. Mehrere in dieser Hinsicht angestellte Versuche an jungen 4—6 Wochen alten Schweinen bestätigten die oben gemachte Wahrnehmung. Es wäre interessant, wenn in dieser Richtung noch mehrere Versuche angestellt würden.

Von weniger großen praktischem Werte ist die Schutzimpfung gegen Maul- und Klauenseuche. Eingehende Untersuchungen über die Immunisierung bei Maul- und Klauenseuche wurden von Loeffler und Frosch gemacht[37], [38]).

Es zeigte sich, daß der hauptsächlich in der Lymphe aus den Blasen enthaltene Infektionsstoff ein korpuskuläres, aber so kleines Wesen ist, daß dasselbe auch durch die engsten Bakterienfilter hindurchgeht, und daß es mit unseren modernen Instrumenten nicht mehr sichtbar ist. Das Blut maul- und klauenseuchekranker Tiere, die auf der Höhe der Krankheit stehen, und stark ausgebildete Blasen besitzen, ist nicht infektiös.

Da die Erfahrung und die Versuche gelehrt hatten, daß durch das Überstehen der Krankheit eine natürliche Immunität eintritt, so wurden eine Reihe von Versuchen über künstliche Immunisierung gemacht.

1. Die Schutzimpfung mit lebenden Virus. Nosotti hat in Norditalien Rinder auf diese Weise zu immunisieren versucht, daß er die reine Lymphe aus geschlossenen Bläschen mit Humoraqueus oder Blutserum verdünnt den Tieren subkutan injizierte; die

Resultate waren jedoch nicht befriedigend, da ein bedeutender Teil der geimpften Tiere in der gewöhnlichen Weise erkrankte.

Löffler und Frosch machten die Erfahrung, daß ein Gemisch virulenter Lymphe mit dem Blutserum von der Krankheit genesener und noch mehr mit solchen von künstlich hoch immunisierten Tieren nach kurzem Stehenlassen Rindern oder Schweinen subkutan injiziert, bei denselben bloß eine vorübergehende, fieberhafte Erkrankung ohne Entwicklung eines vesikularen Exanthems hervorruft, sie jedoch dadurch immun macht, so daß sie nach 3—4 Wochen die Verimpfung von $^1/_{50}$ ccm virulenter Lymphe ohne Schaden ertragen. Das Gemisch der Lymphe und des Blutserums wurde später, Ende des Jahres 1898, unter dem Namen „Seraphtin“ in den Verkehr gebracht, hat sich jedoch in der Praxis nicht bewährt. In vielen Gegenden hat man nämlich die Erfahrung gemacht, daß ein großer Teil der geimpften Tiere an der typischen Maul- und Klauenseuche erkrankt ist, und war die Impfkrankheit stellenweise bösartig, verursachte sie sogar auch Todesfälle.

2. Serum-Immunisierung.

Das Blutserum von Tieren, die von der Maul- und Klauenseuche genesen sind, steigert, in den Körper gesunder Tiere injiziert, die Widerstandsfähigkeit der letzteren der Infektion gegenüber; doch übt das Serum außerdem, daß seine Wirksamkeit je nach der Individualität des Tieres und der Intensität der überstandenen Krankheit eine verschiedene ist, diesen Einfluß nur in großen Mengen (500—1000 gr) aus. Die Wirksamkeit des Blutserums kann dadurch gesteigert werden, daß von der Krankheit genesene

Tiere mit intravenösen Injektionen steigenden Dosen hochvirulenter Lymphe längere Zeit hindurch behandelt werden. Löffler hat von so behandelten Pferden ein Serum gewonnen, wovon 5,0 ccm Ferkel und Schafe, 10,0—20,0 ccm ältere Schafe und Schweine auf die Dauer von 4—8 Wochen immunisierten, wogegen beim Rinde bloß 0,4 ccm pro kg Körpergewicht eine ähnliche Wirkung entfalteten. Später erhielt er durch Immunisierung von Rindern ein auch beim Rinde wirksames Serum, wovon 20,0 ccm Immunität gegen eine nicht allzuheftige Infektion verleihen.

Löfflers Verfahren ist folgendes: Zur Immunisierung der großen Tiere dient ein im Körper von 15—20 kg schweren Ferkels gezüchtetes Virus. Letzteres wird in Zeiträumen von 5—6 Tagen mit je $^1/_{25}$ ccm Lymphe geimpft; nach 2—3 Tagen erkrankt das Tier, worauf die Lymphe aus den Bläschen gesammelt wird; sodann erhält das Ferkel 10,0 ccm Pferdeimmunserum subkutan, worauf es genas. Die auf diese Weise gewonnenen und durch ein Tonfilter filtrierte Lymphe wird in steigenden Mengen Rindern intravenös injiziert, welche nach $2^1/_2$—3 monatlicher Behandlung bereits ein entsprechend wirksames Serum liefern. Gesunde Tiere widerstehen, mit wirksamem Immunserum behandelt, der natürlichen Infektion höchstens drei Wochen lang, über diese Zeit hinaus hört die Immunität bald auf. Bei bereits infizierten Tieren wird der Ausbruch der Krankheit nur durch bedeutend größere Mengen (100,0—200,0 ccm) und auch dann nicht mit Sicherheit hintangehalten. Für die praktische Anwendung ist der Impfschutz zu kurz und die Impfung zu teuer. Löffler und Uhlenhuth erklären daher selbst die Impfung für Rinder als un-

möglich, empfehlen dagegen dieselbe bei Schafen und Schweinen, was aber für die Praxis bedeutungslos ist. Das Schutzimpfungsverfahren gegen Maul- und Klauenseuche ist daher zur Zeit noch nicht verwertbar[39]).

Günstiger als bei der Maul- und Klauenseuche gestalteten sich die Immunisierungsversuche gegen die Rinderpest.

R. Koch[40]) fand 1896 bei seinen Experimentalstudien in Südafrika über Rinderpest, deren Erreger bis jetzt noch nicht bekannt ist, daß das Blutserum von Rindern, die die Rinderpest überstanden haben, eine deutlich immunisierende Wirkung besitzt. Aber diese Eigenschaft ist nur gering, und kann diese Immunität nur eine passive und also nur von kurzer Dauer sein. Für die Schutzimpfung im großen ist daher ein solches Serum für sich nicht zu gebrauchen. Dagegen gelang es, mit der Galle von an Rinderpest verendeten Rindern mehrere Tiere für längere Zeit, auf Monate hinaus, ja selbst auf Jahre hinaus, zu immunisieren. Diese Immunisierung ist als eine aktive aufzufassen; sie hat aber den Nachteil, daß der Impfschutz erst etwa eine Woche nach der Injektion eintritt; ein weiterer Nachteil ist der, daß für Gewinnung der zur Immunisierung von 100 Rindern nötigen Gallenmengen 3—7 Rinder geschlachtet werden müssen[11]).

Eine andere Immunisierungsart ist die Kombination mit Serum und lebendem Virus; die sog. Simultanmethode. Kolle und Turner[41]) haben bei Rindern eine mindestens fünf Monate dauernde Immunität dadurch erzeugt, daß sie denselben an der einen Rumpfseite 1,0 ccm virulentes Blut, an der anderen aber, der Größe und dem Alter der Tiere

entsprechend, 8,0—25,4 ccm Immunserum subkutan injizierten. Ein Teil der nach diesem Verfahren mit Blut und Blutserum geimpften Rinder reagiert mit einige Tage dauerndem Fieber auf die Impfung; ca. 10 % der Impflinge, namentlich solche der Steppenrassen, zeigen überhaupt keine Reaktion. Ausnahmsweise entwickeln sich bei den geimpften Tieren auch schwerere Erkrankungen der Rinderpest und einzelne (ca. 1 %) gehen sogar an der Krankheit zugrunde.

Die Simultanmethode hat vor den übrigen Verfahren den Vorzug, daß sie, bei verhältnismäßig geringen Verlusten, mit sehr seltenen Ausnahmen, eine dauerhafte Immunität erzeugt. Das Verfahren wird seit einigen Jahren sowohl in Afrika als auch im asiatischen Rußland, in der Türkei und in Indien in der Praxis vielfach angewendet und wurde in den ersten Jahren seiner Anwendung allenthalben über günstige Erfolge berichtet. Von den ersten 9077 in Südafrika geimpften Tieren starben nur 128 = 1,4 % später an Rinderpest [11, 42]).

Ebenso günstige Resultate hat man bei der Milzbrandschutzimpfung zu verzeichnen.

Sobernheim [43, 44, 45]) erreichte durch Vorbehandlung von Tieren (Pferde, Rinder, Schafe) mit zunächst abgeschwächten, dann virulenten Kulturen ein Serum, welches andere Tiere gegen sicher tödliche Mengen Milzbrandkultur schützte. Neben dieser passiven Immunisierung ergab die kombinierte aktive und passive Impfung günstige Resultate und zwar eine Mischung von Milzbrandserum mit einer leicht abgeschwächten, etwa an Virulenz dem Pasteur'schen Vaccin II gleichkommenden Milzbrandkultur. Die Einspritzung erfolgt getrennt. Versuche im großen an Rindern und Schafen

ergaben günstige Resultate. Das Serum allein hatte eine immunisierende und auch eine gewisse heilende Wirkung. Die kombinierte Impfung wurde an etwa 75000 Tieren, hauptsächlich an Rindern, ausgeführt und von den Tieren ohne irgend welche erhebliche Gesundheitsstörungen ertragen. Die Methode verleiht bei fast völliger Ungefährlichkeit einen sehr starken und dauerhaften Impfschutz (etwa 1 Jahr). Die Methode hat vor der früher erwähnten Pasteur'schen Methode den Vorteil, daß sie an einem Tage ausgeführt werden kann und nicht zu wiederholen werden braucht; da ferner stärkere und wirksamere Kulturmengen als bei den Pasteurschen Vaccins verimpft werden, so wird eine stärkere Intensität und eine längere Dauer des Impfschutzes erzielt[1]).

Die kombinierte Schutzimpfung mit Blutserum und abgeschwächten Kulturen fand auch erfolgreiche Anwendung beim Rauschbrand. Kitt (1893—1898) [46], [47], [48]) hat an Schafen, die wiederholt mit intravenösen, später aber mit subkutanen Injektionen von Muskelsaft aus Rauschbrandtumoren behandelt worden waren, ein Blutserum erhalten, wovon .5—10 ccm Schafe vor einer 3 - 8 Tage später erfolgten virulenten Infektion schützten und 15,0 ccm bei einer Ziege sogar die schon aufgetretenen Krankheitserscheinungen geheilt haben. Nach späteren Untersuchungen liefert auch die Ziege, das Rind und das Pferd ähnlich wirksames Blutserum und ist besonders das letztere Tier zu diesem Zwecke geeignet. Die Versuchsresultate wurden später auch von Arloing und Vallée bestätigt; außerdem haben letztere Autoren festgestellt, daß Blutserum und Virus gemischt oder jedes für sich, jedoch gleichzeitig injiziert, nicht immunisieren, daß

aber die aufeinanderfolgende Anwendung des Blutserums und des Virus ein auch für praktische Zwecke geeignetes Immunisierungsverfahren darstellt.

Das bisher in Frankreich erprobte Verfahren besteht in folgendem: Zur Impfung werden zwei verschiedene Impfstoffe verwendet. Der eine ist das Blutserum von Pferden, die durch wiederholte intravenöse Injektionen toxinhaltige Bouillonkulturen des Rauschbrandbazillus hoch immunisiert worden sind, der andere eine durch dreistündige Erwärmung auf 70° C abgeschwächte Bouillonkultur desselben Bazillus. Zuerst werden den Rindern im Verhältnis zum Körpergewicht 10,0—20,0 ccm Blutserum in die Schultergegend und 5—8 Tage später 1,0 ccm der abgeschwächten Reinkultur daselbst oder am Halse, am Ohre oder am Schweife subkutan injiziert. Die Art der Schutzimpfung, bei der das Blutserum schon in einigen Stunden eine passive Immunisierung erzeugt, welche durch die nachfolgende Injektion des lebenden Virus aktiviert wird, kann auch in verseuchten Beständen ohne Bedenken angewandt werden und ist namentlich dort empfehlenswert, wo der Viehstand wertvoll ist und infolgedessen schon der Verlust von 1—2 Tieren einen empfindlichen Schaden bedeutet[11]).

Ein ganz besonders schwieriges Gebiet der Immunitätslehre ist noch immer die Bekämpfung der Tuberkulose, obschon die Tuberkulinstudien Robert Kochs der Ausgang gewesen sind zu den weittragendsten Ergebnissen der Serumforschung. Die Schwierigkeiten, die sich hier der praktischen Serumbehandlung entgegenstellen, sind nach Weichardt[1]) verschiedener Art.

Zunächst handelt es sich im wesentlichen auch hierbei um das Auftreten von Endotoxinen, die diagnostisch recht wohl zu verwerten sind, da, wenn tuberkulös erkranktes Gewebe vorhanden ist, der Organismus mit Temperatursteigerung reagiert, sobald Tuberkelbazillenpräparate injiziert werden. Diese diagnostische Verwertung von Tuberkulinpräparaten ist von großer Bedeutung für die Veterinärmedizin geworden. Hier ist es seit Jahren als das jetzt zuverlässigste Mittel anerkannt, um Tuberkulose, besonders in den Rinderbeständen festzustellen. Daß aber, wie anfänglich zu hoffen war, durch Injektionen von Tuberkelbazillen oder den aus ihnen hergestellten Präparaten das so stark reagierende tuberkulöse Gewebe der Heilung zugeführt werde, diese Hoffnung ist vorläufig noch unerfüllt geblieben.

Es ist deshalb auch nicht zu verwundern, wenn im Laufe der Zeit die verschiedensten Präparate auftauchten, die eine Immunität gegen die Tuberkulose hervorrufen sollten. Es mögen im Folgenden nur die wichtigsten Forschungen, die auf die Tuberkuloseimmunisierung Bezug haben, Erwähnung finden.

R. Koch veröffentlichte im Jahre 1897[49]) eine Herstellungsweise eines neuen Tuberkulins, TR. bezeichnet. Dieses Präparat besteht aus unveränderten Inhaltsstoffen der frischen, möglichst virulenten Tuberkelbazillen, die ohne chemische Eingriffe auf mechanischem Wege in den löslichen Zustand übergeführt sind. Mit diesem TR., das durch Eintrocknen von lebenden Kulturen im Vakuum-Exsikkator, durch Zerreiben und durch wiederholtes Zentrifugieren gewonnen war, gelang es Koch, Meerschweinchen vollkommen zu immunisieren, so daß sie wiederholte

Impfungen mit virulenten Kulturen ertrugen, ohne infiziert zu werden; es tritt Bakterienimmunität auf. Infizierte und mit TR. behandelte Meerschweinchen zeigen regressive Veränderungen in den bereits erkrankten Organen. Beim Menschen wurden von Koch günstige Erfolge beobachtet, doch wurden bei der Nachprüfung von anderer Seite meist ungünstige Resultate gesehen[1]).

v. Behring (1902)[50]) ging bei seinen diesbezüglichen Forschungen von der Auffassung aus, daß der Bazillus der menschlichen Tuberkulose eine weniger virulente Varietät des Bazillus der Rindertuberkulose darstellt. Er hat nun eine Schutzimpfung der Rinder für die Praxis empfohlen, welche darin besteht, daß im Vakuum eingetrocknete Kulturen des menschlichen Tuberkelbazillus in steigenden Dosen jungen Kälbern intravenös eingespritzt werden.

Bei der ersten Impfung werden 0,004 g (= 1 Immunisierungseinheit), 10—12 Wochen später aber 0,02 g (= 5 I.E.) Impfstoff in der Drosselvene injiziert. Für die Vornahme der Impfung eignet sich am besten das Alter von 1—4 Monaten. Sonst gesunde Kälber vertragen die unter aseptischen Kautelen durchgeführte Impfung gewöhnlich ohne irgendwelchen Schaden. Die erste Impfung erzeugt bei bereits tuberkulös infizierten Kälbern eine der Tuberkelinreaktion ähnliche und mit dieser wohl auch gleichwertige Reaktion, während die zweite, auch bei gesunden einen vorübergehenden febrilen Zustand hervorruft, nach dessen Aufhören die Tiere sich in normaler Weise weiter entwickeln und an Gewicht zunehmen. Die in dieser Weise geimpften Kälber zeigen mit geringen Ausnahmen einen bedeutenden Widerstand gegenüber der künstlichen An-

steckung mit dem Virus der Rindertuberkulose. Nach Versuchen von Hutyra und Mareck[11]) ruft die intravenöse Injektion der zwanzigfachen tödlichen Dosis (0,02 g) einer hochvirulenten Kultur des Bazillus der Rindertuberkulose, welche Kontrolltiere innerhalb 1—2 Monaten tötet, nur ganz unbedeutende tuberkulöse Veränderungen in den Lungen und gelegentlich auch in den benachbarten Drüsen hervor, trotz welcher sich die Tiere gut weiter entwickeln.

Nach v. Behrings Mitteilung[51]) sind bis zum Herbste 1904 in verschiedenen Ländern, zum größten Teile in Deutschland, über 10000 Rinder ohne irgendwelche nachteilige Folgen geimpft worden. Im Großherzogtum Hessen allein sind nach einem Berichte von Lorenz[52]) bis Ende Oktober 1904 bei 210 Besitzern ungefähr von unter 4 Monaten und 250 Tieren von über 4 Monaten der Impfung unterzogen worden, wobei noch keine der die Zahl von 1700 überschreitenden Einspritzungen unangenehme Erscheinungen von dauerndem Nachteile beobachtet wurden.

Der praktische Wert der v. Behringschen Schutzimpfung läßt sich zur Zeit noch nicht endgültig beurteilen. Wohl wurde bereits eine Anzahl der geimpften Tiere mit Tuberkulin geprüft; doch ergaben die betreffenden Versuche aus dem Grunde keine unzweideutigen Resultate, weil einerseits die Temperaturmessungen nach der Tuberkulineinspritzung nicht in der seither üblichen Weise in 2—3stündlichen Zeiträumen erfolgten, andererseits aber die Tuberkulinprobe bei vorher mit lebendem Tuberkelvirus behandelten Tieren keinen sicheren Aufschluß über deren Gesundheitszustand erteilt. Die jüngsten Erfahrungen scheinen nämlich darauf hinzuweisen, daß bei intra-

venös infizierten Rindern eine Zeitlang eine gewisse Überempfindlichkeit gegenüber dem Tuberkulin bestehen bleibt, demzufolge dieselben reagieren, obwohl sich in ihrem Körper keine tuberkulösen Veränderungen nachweisen lassen, andererseits aber stark infizierte und auch tatsächlich tuberkulöse Tiere keine Reaktion zeigen. Bei der v. Behringschen Tuberkuloseschutzimpfung mit Menschentuberkelbazillen kann von einer Immunität kaum die Rede sein, sondern nur von einer Resistenzerhöhung oder einer Verzögerung des Infektionsprozesses bei den schutzgeimpften Rindern. Die Methode erscheint aber außerdem höchst bedenklich und gefährlich, da die eingeimpften, artfremden Tuberkelbazillen nicht aus der Blutbahn verschwinden, sondern lange in den Geweben der Impftiere, ohne Veränderungen zu erzeugen, nachweisbar sind und infolge Alteration der kleinen Blutgefäße durch die Nieren und durch das Euter zur Ausscheidung gelangen können. Die sogen. immunisierten Rinder werden zu einer Ansteckungsquelle für den Menschen. Eine ständige Ausscheidung von menschlichen Tuberkelbazillen mit der Milch ist von Eberth u. a. beobachtet worden[11, 36]).

Wegen der Gefahr der Ausscheidung der Tuberkelbazillen durch das Euter ist vor der Immunisierung mit lebenden Tuberkelbazillen humanen Ursprunges in Milchviehbeständen zu warnen. Das Fleisch derartiger Tiere ist nur nach vorheriger Sterilisation zum menschlichen Genusse zuzulassen und die Milch derselben vom Konsum auszuschließen, da sie geeignet ist, die menschliche Gesundheit zu schädigen[52a]).

In jüngster Zeit hat Klimmen, Dresden, ein Verfahren beschrieben, wodurch er Rinder gegen Tuber-

kulose mit Hilfe nicht infektiöser Impfstoffe immunisiert.

Klimmer unterstellt zunächst in der Zeitschrift für Tiermedizin[53]) das bisherige Verfahren mit Tauruman (Koch-Schütz) und Bovovakzin (Behring) bei Rindern Immunität zu erzielen, einer Kritik, wobei er auf die oben geschilderten Gefahren hinweist. Klimmer ist es gelungen, nicht infektiöse Impfstoffe dadurch herzustellen, daß er Menschentuberkelbazillen vorsichtig längere Zeit auf 52—53° C. erwärmte oder Tuberkelbazillen mittels Passage durch Kaninchen avirulent machte. Die Versuche ergaben, daß diese Impfstoffe für unsere Haustiere und speziell auch für Meerschweinchen, welche sich Menschentuberkelbazillen gegenüber äußerst empfindlich zeigen, vollkommen unschädlich sind. Außerdem wurde aber festgestellt, daß mittels dieser Impfstoffe bei Rindern Immunität erzeugt werden kann, die ungefähr ein Jahr dauert und durch alle Jahre wieder erfolgende Nachimpfung verlängert werden kann. Eine Anzahl mit den Impfstoffen behandelter Rinder wurden einer künstlichen Infektion mit Rindertuberkelbazillen unterstellt und nach 2—5 Monaten geschlachtet. Die Schlachtung ergab, daß die Mehrzahl der Versuchstiere vollkommen tuberkulosefrei war, nur bei einzelnen konnte man geringgradige tuberkulose Läsionen nachweisen. Nicht vorgeimpfte Kontrolltiere wurden bei derselben Art von Impfung mit Tuberkelbazillen innerhalb 4—7 Wochen hochgradig tuberkulös resp. sie starben an Tuberkulose. Weiter setzte man 1000 mit dem Klimmerschen Impfstoff vorbehandelte Rinder der natürlichen Ansteckung aus. Von diesen sind bis jetzt 27 Stück geschlachtet worden; sie waren gesund. Einzelne derselben waren

vor 3 und 4 Tagen geimpft worden. Über die Ausführung der Impfung über die Haltung der Impftiere werden von Klimmer folgende Vorschriften gegeben:

Der Impfstoff wird den Rindern unter die Haut gespritzt: Als Impfstelle eignet sich vornehmlich die linke Halsseite. Eine besondere Behandlung der Impfstelle vor und nach der Einspritzung ist nicht notwendig. Die Impfung ist 1. ein Vierteljahr nach der 1. Einspritzung und 2. alljährlich zu wiederholen. Besteht der Verdacht, daß die Kälber schon vor der Schutzimpfung leicht an Tuberkulose erkrankt sind, so ist die Impfung zweckmäßigerweise im ersten Jahre in einvierteljährigen Zwischenpausen dreimal zu wiederholen. Für ältere tuberkulose Rinder, sowie für junge Tiere mit vorgeschrittener Tuberkulose ist die Impfung erfolglos. Die Impflinge sind vor und etwa zwei Monate lang nach der 1. Einspritzung nach Möglichkeit vor einer Tuberkulosenansteckung zu schützen. In dieser Hinsicht kommt bei der jungen Aufzucht vor allem die Ernährung mit einwandfreier Milch in Frage. Den Kälbern ist entweder Milch tuberkulosefreier Kühe oder abgekochte bezw. sterilisierte Milch zu geben. Den schutzgeimpften Tieren ist nach Möglichkeit Aufenthalt und Bewegung im Freien zu geben.

Bei Weidegang ist auch auf eine ausreichende und kräftige Ernährung der jungen Aufzucht zu achten. Es empfiehlt sich, die schutzgeimpften Tiere im Stalle entweder frei in Boxen umherlaufen zu lassen oder direkt nebeneinander aufzustellen. Stehen die Rinder in doppelten Reihen mit den Köpfen gegenüber, so sind den schutzgeimpften Rindern nach Möglichkeit auch schutzgeimpfte Tiere gegenüber zu stellen.

Das Impfverfahren ist auch von anderer Seite geprüft worden und die seit 3 und 4 Jahren gemachten Erfahrungen lauten günstig. Ein endgültiges Resultat über den Wert des Klimmerschen Impfverfahrens kann noch nicht gestellt werden in Anbetracht der noch verhältnismäßig wenig angestellten Versuche.

Aus all den Forschungen über die Tuberkuloseimmunisierung geht hervor, daß man mit Verwendung von Tuberkelbazillenpräparaten mit gewisser Vorsicht verfahren muß. Die Akten in dieser höchst interessanten, für die Praxis so wichtigen Angelegenheit sind noch nicht als abgeschlossen zu betrachten. Soviel ist jedoch als sicher anzusehen, daß die Hoffnung, die bei Auffindung des Diphtherieantitoxins gehegt wurde, als bedürfe es nur der Injektion der betreffenden Krankheitserreger, um eine mächtige spezifische Antitoxinproduktion im Serum der behandelten Tiere hervorzurufen, sich nicht erfüllte[8]).

In Anbetracht der verschiedenen Resultate, die sich bei der Tuberkuloseforschung herausstellten, beschäftigte ich mich auf Veranlassung des Herrn Dr. W. Weichardt, Privatdozent an der Universität Erlangen, mit diesem so wichtigen Kapitel, und stellte viele Versuche an, um kennen zu lernen, wie die tuberkulösen Gewebe durch den von Weichardt entdeckten Hemmungskörper beeinflußt werden.

Das Präparat besteht fast nur aus Kochsalz, enthält aber kleine Mengen des neuen aus Eiweiß hergestellten Hemmungskörpers, dessen Wirksamkeit, wie Weichardt mehrfach nachgewiesen hat, in einer Hemmung der Wirkung einer gut charakterisierten Giftkomponente des Kenotoxins, das vielen Endotoxinen, also auch den Tuberkelbazillen zukommt, besteht. Über diese physio-

logisch und pathologisch wichtigen Produkte, die aus Eiweiß gewonnen werden können, hat Weichardt in den letzten Jahren viele Studien veröffentlicht, auf die an dieser Stelle hingewiesen sei[7, 8, 14, 50–60].

Trotz zahlreicher, vielfach verschiedener Versuche gelang es Weichardt[59]) nicht, im Blute Stoffe aufzufinden, die als Ermüdungsstoffe hätten gelten können. Auch dann fand er keine nachweisbaren Mengen des Ermüdungstoxins im Blute, wenn er z. B. Meerschweinchen so übermüdete, daß sie an Ermüdung starben. Erst als bei diesen Studien die Ansicht mehr und mehr zur Geltung kam, daß vielleicht die Antikörperbildung eine sehr energische ist, so daß im Blute, gleichsam einem Antitoxinträger, alles hineingelangende Ermüdungstoxin abgesättigt werde, erst dann wurde ein anderer Weg eingeschlagen, wurde das Ermüdungstoxin an anderen Stellen des Organismus gesucht und zwar in den Organen, in denen es entsteht, also zunächst in den für das Zustandekommen der körperlichen Ermüdung so wichtigen Muskeln: Muskelpreßsaft von Meerscheinchen, die mittels Rückwärtszichens und Faradisierens hoch ermüdet worden waren — bis zum Tode — wurden gegen destilliertes Wasser dialysiert, damit zunächst das voraussichtlich nicht dialysable, an Muskeleiweiß gebundene Ermüdungstoxin von allen anderen dialysablen Muskelbestandteilen, Salzen, Harnstoff, Kreatin, Kreatinin u. s. w. getrennt werde.

Die im Dialysierschlauche zurückbleibende ermüdungstoxinhaltige Eiweißlösung wurde zunächst mittels eines besonderen Verfahrens: Versetzen mit Ätznatron und Neutralisieren mit Chlorwasserstoffsäure möglichst von indifferentem Eiweiß, das hierbei zum größten Teile ausflockt, getrennt. Die abfiltrierte, nur noch

weniges lösliches Eiweiß und Salz enthaltende, ermüdungstoxinhaltige Flüssigkeit wurde an Versuchstieren geprüft.

Hatte sich hierbei ergeben, daß Mäuse von 15 g intraperitoneale Injektion von $^1/_{10}$ ccm dieser Toxinlösung schwer ermüdet und unter Erniedrigung der Körpertemperatur nach und nach soporös geworden waren, so galt die Darstellung des Toxins als genügend erfolgreich. Die Toxinlösung wurde entweder intravenös Pferden injiziert, um bei diesen für Ermüdungstoxin spezifisches Antitoxin zu erzeugen, oder sie wurde behufs Konservierung des nur im Trockenzustande einigermaßen wirksam zu erhaltenden Ermüdungstoxins im Vakuum bei nicht über 25° zur Trockne gebracht. Die hierbei gewonnenen roten Schüppchen von eiweißhaltigem Ermüdungstoxin wurden dann in evakuierten Glasröhrchen in flüssiger Luft bewahrt.

Das nach öfterer Injektion von Ermüdungstoxin den Pferden entnommene antitoxinhaltige Blut ist ganz besonders geeignet, das Ermüdungstoxin abzusättigen, und zwar nicht nur als Ermüdungsmuskelpreßsaft gewonnenes, sondern auch Ermüdungstoxin, das im Körper selbst sich bildet und sich anhäuft. Dieses Antitoxin zeichnet sich durch leichte Dialysierbarkeit und Thermostabilität aus [7]).

Es wollte jedoch durchaus nicht gelingen, genügend kräftig wirksame Präparate zu erzielen, obwohl die Pferde, die Weichardt zur Verfügung standen, nach und nach mit reichlichen Dosen des Ermüdungstoxins monatelang injiziert wurden. Weichardt [60]) erklärt das Versagen dieser Injektionen folgendermaßen. Ebenso leicht, wie das Antitoxin vom Magen aufgenommen

wird, scheidet es die Niere ab. Daher bleibt der Ermüdungsantitoxingehalt des Pferdeserums trotz intensivster Injektionsbehandlung stets ein nur geringer, zur Herstellung wirksamer Präparate ungeeigneter.

Diese Verhältnisse hemmten den Fortschritt sehr; sie änderten sich erst dann, als es Weichardt gelungen war, nicht nur toxische Substanzen, welche bezüglich ihrer biologischen Wirkung dem Ermüdungstoxin glichen, sondern auch den Hemmungskörper, welcher, wie es den Anschein hat, fast identisch ist mit dem nach Injektion von Ermüdungstoxin im Tierkörper entstehenden Ermüdungsantitoxin, künstlich, in vitro, herzustellen.

Zunächst gelang es Weichardt, mittels Einwirken von Reduktionsmitteln die Wirksamkeit des ermüdungstoxinhaltigen Muskelplasmas zu erhöhen. Dann stellte sich heraus, daß auch reines Eiweiß durch Behandeln mit Reduktionsoxydationsmitteln, sogar durch physikalische Erschütterungen in vitro dem Ermüdungstoxin in bezug auf biologische Wirkungen gleichende toxische Substanzen abspaltet. Später wurde gefunden, daß diese Abspaltung bei höherer Temperatur zu antitoxisch wirkenden Produkten führte zum neuen Hemmungskörper. Diesen ganz rein darzustellen, ist bis jetzt noch nicht gelungen. Immerhin konnte dessen nicht geringe Wirksamkeit bereits vielfach festgestellt werden.

Im weiteren Verfolg der Studien stellte sich heraus, daß nicht nur die bei Aufspaltung entstehenden Antigene, sondern auch Teilgifte pathogener Mikroorganismen und sonstige Teilgifte überhaupt beeinflußt werden.

Zunächst konnte Weichardt das feststellen bei Versuchen mit Cobragift. Die mit dem Hemmungs-

körper geschützten Mäuse blieben, wenn ihnen Cobragift in die Augen gebracht wurde, munter; nicht vorbehandelte dagegen wurden deutlich schlaff und müde, ähnlich Mäusen, welche mit Ermüdungstoxin vergiftet sind[60]).

Auch das Tuberkelbazillendoxin enthält Teilgifte, welche durch die Hemmungskörper beeinflußt werden.

Es ist allgemein bekannt, daß tuberkulöse Rinder, wenn sie erstmalig probatorisch mit Tuberkulin injiziert werden, mit einer bedeutenden Temperatursteigerung reagieren. Diese Tuberkulinreaktion tritt in den meisten Fällen nicht ein, wenn den zu injizierenden Tieren genügende Quantitäten des Hemmungskörpers kurz vor der erstmaligen probatorischen Injektion peros beigebracht werden.

Auf Veranlassung des Herrn Dr. Weichardt stellte ich nun die unten angeführten Versuche an. Zuerst machte ich Versuche an drei Ziegen, welche sämtlich mit Tuberkelbazillenkultur infiziert wurden. Um dafür zu sorgen, daß die infizierten Ziegen sich nicht belecken konnten, wurden alle drei separiert.

Ziege Nr. 1,

schwarz, 2 Jahre alt, kräftig, Gewicht ca. 70 Pfund, Milchmenge sehr gering, reagierte auf Tuberkulin nicht. Nachdem das Euter mit Seife und Lysol gereinigt worden war, wurde in das linke Euter 0,5 ccm einer Tuberkelbazillenkultur menschlicher Provenienz, verrieben in 5,0 ccm physiologischer Kochsalzlösung, injiziert mit einer sterilisierten Nadel. Abgesehen von den kurz anhaltenden Schmerzen wurde in den nachfolgenden 14 Tagen an der Ziege nichts abnormes konstatiert. Es trat keine Temperatursteigerung ein; wie ließ auch die Freßlust nichts zu wünschen übrig.

Erst nach vier Wochen zeigte die vollkommen isolierte Ziege merkliche Abnahme der Freßlust, sowie bedeutende Temperatursteigerung, nämlich bis 40,9°, die nähere Untersuchung der Ziege ergab eine bedeutende Vergrößerung des Euters und der supramammären Lymphdrüsen. Das Euter fühlte sich hart und heiß an und war deutlich schmerzhaft; man konnte in dem Euter 4 haselnußgroße Knoten nachweisen. Die Ziege wurde, da sie wenig Freßlust zeigte, mit roborierenden Mitteln erhalten. Nach ungefähr 8 Tagen stellte sich kurzer Husten ein, der aber nicht sehr frequent war. Bei der Perkussion der rechten Lunge konnte man zirkumskripte Dämpfungsherde nachweisen, bei der linken Lunge waren diese Dämpfungen nicht sehr deutlich erkennbar; bei der Auskultation konnte man Rasselgeräusche nebst Bronchialatmen feststellen; weiterhin bestand Fieber von 40,1° C; die Diagnose lautete: „Pneumonia tuberculosa". Die Freßlust lag sehr darnieder; die Ziege magerte ab, indem sie $1^1/_2$ kg an Gewicht abgenommen hatte. Innerhalb der nächsten Zeit wurde der Husten immer frequenter und quälender; das Fieber fiel jedoch; und die Ziege erholte sich etwas, so daß ich dieselbe einer Tuberkulinprobe (0,25 Tuberkulin) unterzog; die Ziege zeigte eine Temperatursteigerung von 1,9° C; die Geschwulst am Euter vergrößerte sich; die Ziege magerte langsam immer mehr ab, so daß ihr Gewicht ungefähr 10 Wochen nach der Infektion um $2^1/_2$ kg abgenommen hatte. Dieser Zustand verblieb noch etwa 4 Wochen, wo die Ziege dann ganz wenig fraß, traurig war und meistens auf dem Boden lag. Ich unterzog nun die Ziege dem Versuche, indem dieselbe 15 g Hemmungskörper erhielt und nach 2 Stunden der

Tuberkulinprobe (0,25 ccm Tuberkulin) unterzogen wurde. Die im Laufe des anderen Tages in 1—2 stündlichen Pausen abgenommene Temperatur ergab keine Steigerung. Die Ziege wurde nun geschlachtet; das Ergebnis der Sektion war folgendes:

An den Baucheingeweiden fanden sich keine Veränderungen; dagegen traf man an den Brustorganen folgende Veränderungen an.

An der Pleura costalis und pulmonalis fanden sich vereinzelte, feine, grauweiße bis graurote Auflagerungen. Die Lungen waren unvollkommen retrahiert; beide Vorderlappen und Anhangslappen waren von dunkelbraunroter Farbe und von ziemlich derber Konsistenz; beide Hinterlappen zeigten eine rosarote bis dunkelrote Farbe; über die Schnittfläche ergoß sich eine rötliche klebrige Flüssigkeit. Beim Betasten der Lungenoberfläche sowie beim Einschneiden in das Lungengewebe fiel es auf, daß die gesamte Lunge besät war von unzähligen, stecknadelkopf- bis hirsekorngroßen graugelben bis grauweißen Knötchen; sie sprangen beim Einschneiden etwas über die Oberfläche vor, einzelne Knötchen waren erbsengroß und hatten ein käsig erweichtes Zentrum. Die bronchialen Lymphdrüsen waren taubenei- bis hühnereigroß; die Schnittfläche war feucht und mit zahlreichen, gelblichen, miliaren Knötchen durchsetzt; auch die mediastinalen Lymphdrüsen zeigten dieselben Veränderungen. Die Leber war dunkelrot und ließ auf der Schnittfläche mehrere linsengroße, unregelmäßig gestaltete, heller gefärbte Partien erkennen; die Portallymphdrüsen waren stark durchfeuchtet, aber sonst ohne Besonderheiten.

Die Milz zeigte nichts besonderes. In beiden Nieren fanden sich zahlreiche, stecknadelkopfgroße grauweiße

Knötchen, die zugehörigen Lymphdrüsen waren ebenfalls von stecknadelkopfgroßen, grauweißen Knötchen durchsetzt. Das Euter war stark vergrößert, und von sehr derber Konsistenz; auf dem Durchschnitte waren zahlreiche verstreute Tuberkel als hirsekorn- bis linsengroße Knötchen mit stark gelber Verkäsung, schärfer abgesetzt und vorspringend erkenntlich; diese Tuberkel saßen in grauen, speckigen Bindegewebszügen des verbreiteten Interstitiums; und sómit war das Euter sklerosiert. Die supramammären Lymphdrüsen waren vergrößert und hart, markig, speckig auf dem Durchschnitte und mit opaken, käsigen Flecken besetzt. Ausstrichpräparate ließen Tuberkelbazillen in Masse nachweisen.

Diagnose: Miliartuberkulose der Lungen, tuberkulöse Hyperplasie der bronchialen und mediastinalen Lymphdrüsen; akute Miliartuberkulose der Nieren und der Leber nebst Hyperplasie der zugehörigen Lymphdrüsen; disseminierte Miliartuberkulose des Euters, tuberkulöse Hyperplasie der supramammären Lymphknoten.

Ziege Nr. 2,

grauweiß, kräftig, gut genährt, 3 Jahre alt, Gewicht ca. 68 Pfund, das Euter sezerniert keine Milch mehr; reagierte auf Tuberkulin nicht. Nach vorheriger gründlicher Reinigung des Euters mit Seife und Lysol wurden 0,5 ccm einer Tuberkelbazillenkultur menschlicher Provenienz, zerrieben in 5,0 ccm physiologischer Kochsalzlösung, in das linke Euter eingespritzt mittels sterilisierter Nadel. Im Unterschiede von Ziege 1 vertrug diese Ziege die Injektion sehr schlecht; denn es stellten sich sofort andern Tages hohes Fieber 40,2° C. und Freßunlust ein; das Euter war sehr schmerzhaft gerötet,

diese Zustände dauerten im ganzen 4 Tage, worauf dann vollkommene Erholung eintrat. Am 14. Tage nach dem Eingriffe zeigte es sich, daß sich die Geschwulst am Euter rasch vergrößerte, und erreichte nach weiteren 8 Tagen die Größe einer kleinen Faust. Die Ziege fraß wenig, lag meistens, und zeigte sich ziemlich apathisch; sie zeigte eine Gewichtsabnahme von $1^1/_2$ kg; weiterhin hustete die Ziege hie und da. Ich nahm dann nach weiteren 8 Tagen die Tuberkulinprobe vor, welche eine Reaktion zur Folge hatte in der Temperatursteigerung von durchschnittlich 2^0 C. Weiterhin wurde die Ziege sorgsam beobachtet; es zeigte sich aber nichts besonderes an ihr, abgesehen von der bestehenden Freßunlust. Jedoch nach ungefähr 10 Tagen konnte man eine Gewichtsabnahme von $2^1/_2$ kg bemerken; der Husten wurde frequenter und quälender, und es zeigten sich so ziemlich dieselben Symptome wie bei Ziege 1.

Nach 8 Wochen, von Beginn an gerechnet, unterzog ich nun diese Ziege dem Versuche, indem sie 15 g Hemmungskörper erhielt und nach 2 Stunden mit 0,25 g Tuberkulin geimpft wurde. Die im Laufe des anderen Tages abgenommene Temperatur ergab keine Reaktion, indem die Temperaturschwankungen sich zwischen $38{,}9^0 - 39{,}3^0$ C bewegten. Die Ziege wurde hierauf geschlachtet, das Sektionsergebnis war folgendes: Bei der Öffnung der Brusthöhle zeigten sich die Lungen, namentlich in den peripheren Teilen, von zahlreichen, hirsekorn- bis linsengroßen, grauweißen Knötchen durchsetzt und verliehen der Lungenoberfläche eine leicht höckerige Beschaffenheit. Die von lufthaltigem Lungengewebe umgebenen Knötchen ließen auf dem Durchschnitte eine grauweiße Randzone und ein mehr gelb-

liches, opakes, bei den größeren Knötchen käsig erweichtes Zentrum erkennen. Die bronchialen und mediastinalen Lymphdrüsen waren markig geschwollen und wiesen gelbweiße Verkäsungsherde auf.

Am Bauchfelle des unteren Beckens konnte man zahlreiche Knötchenherde erkennen, sowie waren auch die Lymphdrüsen der Dünndärme vergrößert und verkäst; in der Leber fanden sich vereinzelte, etwa 6 erbsengroße, grauweiße Knötchen, welche auf dem Durchschnitte ein käsig erweichtes Zentrum erkennen ließen. Die gleichen Veränderungen fanden sich in den sonst wenig veränderten Lymphdrüsen.

Auch die Milz enthielt mitten im Pulpagewebe mehrere Knötchen der oben beschriebenen Art.

Das Euter zeigte so ziemlich dasselbe Aussehen wie das bei Ziege 1, nur war es mehr geschwollen und etwas derber von Konsistenz. Die supramammären Lymphdrüsen ebenso wie bei Ziege 1. Alle übrigen Organe und Drüsen waren frei von tuberkulösen Veränderungen. Die Diagnose wurde gesichert durch den bakteriologischen Nachweis der Tuberkelbazillen.

Ziege 3,

$1^1/_2$ Jahre alt, schwarz von Farbe, gut genährt, Gewicht 58 Pfund, reagierte auf die vorgenommene Tuberkulinprobe nicht; nachdem das Euter der Ziege gründlich mit Seife und Lysol desinfiziert worden war, wurde in das linke Euterviertel mittels sterilisierter Nadel 0,5 ccm Tuberkelbazillenkultur menschlicher Herkunft, in 5,0 ccm physiologischer Kochsalzlösung zerrieben, eingespritzt. Entgegen den Versuchen bei den Ziegen 1 und 2 wurde nun die Ziege täglich mit 10 g Hemmungskörper gefüttert. Im Verhältnis zu Ziege 2 vertrug diese Ziege die Injektion ganz gut; allerdings zeigte

sie in den ersten Tagen etwas Schmerzen beim Betasten des Euters; in den nächsten 10 Tagen konnte man an der Ziege nichts Abnormes bemerken, bis zu welcher Zeit die Ziege weniger Freßlust zeigte und auch Fieber von 40,3° C hatte; das Körpergewicht hatte ganz wenig abgenommen; bei der Untersuchung des Euters konnte man eine hühnereigroße, fluktuierende Geschwulst feststellen, welche gespalten wurde und blutigen Eiter entleerte. Durch zweckentsprechende Behandlung jedoch gelangte dieser Prozeß rasch zur Abheilung: das Fieber war mit der Zeit zurückgegangen auf 39,0° C. Innerhalb der nächsten 14 Tagen war die Freßlust alieniert; die Geschwulst am Euter nahm zu und erreichte die Größe einer Faust. 4 Wochen nach der erfolgten Infektion nahm ich die Tuberkulinprobe vor, die negativ verlief.

Die Ziege wurde weiterhin beobachtet und erhielt auch regelmäßig täglich 10 g Hemmungskörper; der Zustand der Ziege verblieb stationär, nur stellte sich nach 8 Tagen Durchfall ein, der so heftig wurde, daß er trotz aller erdenklichen Mittel nicht zum dauernden Stillstande gebracht werden konnte.

Nach 4 Wochen unterzog ich die Ziege nochmals der Tuberkulinprobe, die ebenfalls keine Reaktion zu Tage förderte. Die Ziege wurde dann geschlachtet; die Sektion ergab an den inneren Organen, Lunge, Leber, Milz und Nieren keine Veränderungen. Die Untersuchung des Euters ergab folgendes:

Das ganze Euter war vergrößert, auf dem Durchschnitte sah man zahllose, hirsekorn- bis linsengroße Knötchen mit starkgelber Verkäsung; diese Knötchen lagen in dem noch weichen, gelbrötlichen Eutergewebe, teils saßen diese Knötchen in den grauen, speckigen

Bindegewebszügen des Interstitiums. Weiterhin fand man in demselben 5 walnußgroße Herde, die beim Durchschneiden einen dicken, käsigen Inhalt zutage förderten. Die supramammären Lymphknoten waren vergrößert, hart, speckig auf dem Durchschnitte, zum Teile schon verkäst.

Zur Sicherung der Diagnose „Eutertuberkulose“ konnte ich viele Tuberkelbazillen im mikroskopischen Präparate nachweisen.

Ein weiterer Versuch an zwei Ziegen,

Ziege Nr. 1,

weiblich, 45 Pfund schwer, wurde mit einer Tuberkelbazillenkultur menschlicher Herkunft injiziert, nachdem vorher durch die vorgenommene Tuberkulinprobe nachgewiesen war, daß betr. Ziege nicht tuberkulös war. Die Tuberkelbazillenkultur (0,5) wurde wie bei den vorhergehenden Versuchen in das linke Euterviertel injiziert. Die Injektion wurde in den nachfolgenden Tagen gut vertragen; nach ungefähr 14 Tagen konnte man bemerken, daß die Ziege in ihrer gewohnten Freßlust etwas nachließ; es war Fieber (39,7° C) vorhanden. Am Euter, an der Injektionsstelle war eine starke, zirkumskripte Rötung, sowie eine schmerzhafte Schwellung aufgetreten; in den nächsten 12 Tagen nahm die Schwellung zu, das Fieber war kontinuierlich mit einigen geringen Schwankungen; die Rötung trat etwas zurück, und es bildeten sich im linken, hinteren Euterviertel vereinzelte derbe Knoten von der Größe einer Erbse bis zu einer Haselnuß; die supramammären Lymphdrüsen waren ebenfalls etwas vergrößert. Die Freßlust besserte sich etwas; das Allgemeinbefinden war den Umständen entsprechend befriedigend. Das Gewicht der Ziege betrug 40 Pfund.

Nach ungefähr 14 Tagen stellte sich ein kurzer trockener Husten ein, der in der Folgezeit immer frequenter wurde. Die Auskultation der Brusthöhle ergab beiderseitig Rasselgeräusche, die Perkussion umschriebene Dämpfungsherde. Der Ernährungszustand wurde innerhalb der nächsten 4 Wochen immer schlechter, sodaß ich die Ziege dem Versuche unterzog. Zu diesem Zwecke bekam sie 15 gr Hemmungskörper, und nach 2 Stunden erhielt sie 0,25 ccm Tuberkulin injiziert. Eine Reaktion trat nicht ein.

Die Ziege wurde dann geschlachtet, da sie dem Verenden nahe war; das Sektionsergebnis war folgendes: Am Fleisch und an den die Lymphe derselben aufnehmenden Lymphdrüsen war nichts Abnormes zu erkennen. Die supramammären Lymphdrüsen waren vergrößert von derber Konsistenz und auf dem Durchschnitte trübgrau; an der Oberfläche waren hervorspringende Knötchen von Stecknadelkopfgröße zu sehen. Das Euter, insbesondere das linke Euterviertel, war vergrößert, von derber Konsistenz; auf dem Durchschnitte waren dem bloßen Auge zahllos zerstreute Tuberkeln als hirsekorn- bis linsengroße Knötchen mit starkgelber Verkäsung schärfer abgesetzt und hervorspringend erkenntlich.

Die Nieren und Nebennieren, aus der geringen Fettkapsel herausgeschält, wurden nach erfolgter Oberflächenbesichtigung durch mehrere nach dem Nierenbecken zu verlaufende Schnitte zerlegt, ebenso auch die Nierenlymphdrüsen; es konnte hier nichts Pathologisches nachgewiesen werden.

Das Gewebe der Milz wurde durch möglichst zahlreiche parallele Längsschnitte freigelegt; man sah hier verstreute opake, käsige Knötchen, ungefähr 11 Stück

In der Leber sah man vereinzelte Tuberkelherde; sie waren als grauweißliche, zentral ein gelbliches, trübes Pünktchen der beginnenden Verkäsung vorführende Knötchen von Hirsekorn- bis Hanfkorngröße erkenntlich. Die portalen Lymphdrüsen waren vergrößert, sie erschienen außen von einer trüben, bindegewebigen Masse hergestellt, innen von Käseherden durchspickt. Die bronchialen und mediastinalen Lymphdrüsen waren vergrößert, die Schnittfläche war speckig getrübt und graurötlich. Die Lungen hatten eine ungleichmäßige, höckerige Oberfläche, beim Betasten waren Knötchen zu erkennen.

Diagnose: Tuberkulose der Lungen, der Milz, der Leber und des Euters.

Ziege Nr. 2,

weiblich, Gewicht 48 Pfund, wurde in der bekannten Weise injiziert, nachdem vorher durch die Tuberkulinprobe die Tuberkulosefreiheit festgestellt worden war. Betreffende Ziege bekam in der Folgezeit 3 g des Extraktes des Hemmungskörpers, das von seinem Salzgehalte, da eine Darmreizung bei Ziege 3 des ersten Versuches hervorgerufen war, befreit war. Nach ungefähr 8 Tagen bekam betr. Ziege eine Mastitis, die sich in erhöhter Schmerzempfindlichkeit des Euters, in Appetitmangel und Fieber äußerte. Jedoch war dieser Zustand bald behoben, und an der Ziege war nichts Außergewöhnliches wahrzunehmen. Nach 12 Wochen unterzog ich nun diese Ziege der Tuberkulinprobe, die negativ ausfiel. Die Ziege wurde geschlachtet, und das Sektionsergebnis war, daß sämtliche Organe nebst Drüsen vollkommen intakt waren mit Ausnahme der linken Lunge, woselbst sich 4 kleine, gelbweiße Knötchen, die sich als Tuberkelknötchen

erwiesen, vorfanden. Im Euter konnte man zahllos zerstreute Tuberkel von Hirsekorn bis Erbsengröße mit starkgelber Verkäsung erkennen; diese Knötchen waren schärfer abgesetzt; das Euter war sklerosiert; ebenso waren auch die supramammären Lymphdrüsen tuberkulös. Nachweis der Tuberkelbazillen im mikroskopischen Präparate.

Der folgende Versuch zeigt ganz deutlich, wie sehr die Entwicklung der Tuberkulose im tierischen Organismus durch unseren Hemmungskörper gehemmt wird.

Die Prüfung wurde an zwei weiteren Tieren von gleichem Gewichte, 50 Pfund, fortgesetzt.

Ziege 1 und 2 wurden vorerst auf Tuberkulosefreiheit geprüft und dann gleichzeitig mit einer Tuberkelbazillenkultur (0,5) menschlicher Herkunft infiziert. Beide Ziegen wurden separiert und ganz gleichmäßig gefüttert, nur mit dem Unterschied, daß Ziege 2 früh und abends je 5 ccm des Extraktes des Hemmungskörpers abwechselnd mit Gaben von täglich zweimal je 10 gr des Pulvers des Hemmungskörpers erhielt, da das Extrakt zum Versuche nicht ausgereicht hätte.

Während Ziege 1 nach 7 Wochen an allgemeiner Tuberkulose verendete, lebte Ziege 2 frisch und munter weiter; ich schlachtete dieselbe 4 Monate nach der erfolgten Infektion, die wie früher ebenfalls durch das Euter erfolgt war.

Das Sektionsergebnis war, daß alle Organe, Lunge, Leber, Milz, Nieren sowie die zugehörigen Lymphdrüsen frei von tuberkulösen Veränderungen waren. Das Euter war etwas vergrößert, man konnte zwei feste, walnußgroße Knoten nachweisen; beim Durchschneiden dieser Knoten knirschte das Messer, man

konnte sie aus dem umliegenden Eutergewebe herausnehmen in Gestalt von verkalkten Knötchen. Tuberkelbazillen konnten nicht nachgewiesen werden.

Es scheinen also größere Gaben des Hemmungskörpers nicht nur die weitere Entwickelung der Tuberkulose zu verhindern, sondern sogar das tuberkulöse Gewebe zur Heilung zu bringen. Hätten wir bei unseren Versuchen noch größere Gaben des rein hergestellten Antikörpers verwenden können, so wären zweifellos noch größere Schutzwirkungen zu erzielen gewesen. Leider mußten wir uns beim Geben der Antikörperpräparate weitgehende Beschränkungen auferlegen, da die Ausbeute an wirksamen Antikörpern aus großen Mengen Eiweiß als Ausgangsmaterial noch sehr geringe und die Präparate zur Zeit dementsprechend kostbare sind. Es ist zu hoffen, daß sich die Ausbeuten an diesen interessanten Stoffen in Zukunft heben werden.

Die folgenden Versuche wurden nun an Rindern angestellt und zwar nach folgendem Schema:

Die Tiere erhielten 2 Stunden vor der Tuberkulinimpfung das hemmungskörperhaltige Kochsalz und zwar 30 g in ungefähr $^3/_4$ l Wasser, durch mehrfaches kräftiges Schütteln gut gelöst, mittels Eingusses per os. Bemerkt sei, daß die Präparate hemmungskörperhaltigen Kochsalzes, welche mir zu diesen Untersuchungen zur Verfügung standen, nur einen relativ geringen Gehalt an wirksamen Antikörper haben.

Vor dem Eingusse wurde die Innentemperatur mit einem geprüften Maximalthermometer per rectum dreimal abgenommen. Konnte hiebei keine höhere Durchschnittstemperatur als 39,0 °C festgestellt werden, so wurde die Tuberkulinimpfung vorgenommen.

Nachdem die Haare an der linken Halsseite entfernt und die Impfstelle desinfiziert worden war, wurde dann 0,5 ccm Tuberkulin in $^1/_2$ % aqua carbolisata quanti satisad 4,5 ccm injiziert. Es wurde bei diesen Versuchen Tuberkulin verwendet, das sowohl von Höchst a. M. als auch von Merck, Darmstadt stammte. Bei der Beurteilung der Tuberkulinreaktion waren bei Anstellung der Versuche folgende Prinzipien allgemein anerkannten Erfahrungen gemäß maßgebend [11]): Als tuberkulös (infiziert) ist zu betrachten jedes Rind im Alter über einem halben Jahre:

a) dessen Körperwärme im Vergleich zur höchsten Temperatur vor der Injektion nach dem der Reaktion entsprechenden Typus um 1,5° oder mehr beziehungsweise über 40,0°, aber wenigstens um 0,5° gestiegen ist;

b) dessen Temperatur sich um 1,0°—1,4° beziehungsweise über 39,5° C erhöht hat und das dabei Erscheinungen einer organischen Reaktion aufweist; dagegen liegt kein Grund zur Annahme von Tuberkulose vor, wenn die Temperatur höchstens um 1,4° gestiegen ist, 39,5° jedoch nicht überschritten hat und gleichzeitig auch keine organische Reaktion zu beobachten war; vorausgesetzt, daß die systematisch durchgeführte Untersuchung der betreffenden Tiere keine pathologischen Veränderungen nachweist, die auf das Vorhandensein der Tuberkulose schließen lassen könnten; bei Kälbern unter sechs Monaten ist nur ein Ansteigen der Temperatur über 40,5° als positive Tuberkulinreaktion anzusehen.

Werden die Ergebnisse der Temperaturmessungen, sowie die der klinischen Untersuchung und Beobach-

tung in diesem Sinne beurteilt, so stimmt die auf Grund der Tuberkulinprobe aufgestellte Diagnose in etwa 96 % der Fälle mit dem Sektionsergebnisse überein; beziehungsweise betragen die Fehldiagnosen kaum mehr als 4 %.

Die folgenden Versuche wurden nur an Schlachttieren angestellt. Die Fleischbeschau nahm ich, soweit es mir möglich war, selbst vor und zwar nach der von Ostertag empfohlenen Methode bei Untersuchung geschlachteter tuberkulöser Tiere. Diese besteht in folgendem[61]):

„Die Untersuchung geschlachteter tuberkulöser Tiere muß von hinten nach vorne, am hängenden Tiere von oben nach unten durchgeführt werden. Man untersucht überhaupt zuerst das Fleisch und die die Lymphe desselben aufnehmenden Lymphdrüsen und erst hierauf die Eingeweide. Als Reihenfolge bei der Untersuchung ist etwa folgende einzuhalten:

1. Kniekehl-, Kniefalten-, Leisten- und Schambezw. supramammäre Lymphdrüsen;

2. bei intaktem Peritoneum die Darmbein- und die übrigen retro peritoneal gelegenen Lymphdrüsen;

3. Rückenwirbelsäule, Rippen und Brustbein;

4. Bug- und Achseldrüsen. (Zur Untersuchung der letzteren muß die Vorderextremität abgelöst werden. Die Bugdrüsen sind dagegen auch ohne Ablösung bequem durch einfachen Schnitt vor dem Buggelenk zu erreichen);

5. Euter bei weiblichen Tieren;

6. Nieren- und Nierenlymphdrüsen, die letzteren werden leicht gefunden, wenn man direkt über der Abzweigungsstelle der Nierenmaterie von der Aorta einschneidet;

7. die Milz;
8. die Leber;
9. die Lunge;
10. die übrigen Eingeweide nebst den korrespondierenden Lymphdrüsen."

Wie erwähnt, nach diesem angeführten Schema nahm ich die Untersuchung vor und glaubte, hiebei den sichersten Weg zur Ermittelung von tuberkulosen Herden gefunden zu haben. In Zweifelfällen wurde der bakteriologische Nachweis der Tuberkelbazillen im Mikroskope erbracht.

1. Kalb, weiblich, 6 Wochen alt, bekam 15 g Hemmungskörper und wurde dann mit Höchster Tuberkulin 0,25 geimpft. Eintreten keiner Reaktion. (38,5° C — 38,8° C.)

Schlachtergebnis: Disseminierte Tuberkulose der linken Lunge nebst den zugehörigen Lymphdrüsen und Mittelfelldrüsen.

2. Ochs, 3 Jahre alt, in sehr gutem Ernährungszustande, bekam 40 g Hemmungskörper und wurde mit 0,5 ccm Tuberkulin geimpft. Eintreten keiner Reaktion. (37,7° C — 38,2° C.)

Schlachtergebnis: Tuberkulose beider Lungen nebst Tuberkulose der dazu gehörigen Lymphdrüsen und Tuberkulose des Brustfelles.

3. Jungtier, 1 Jahr alt, männlich, bekam 30 g Hemmungskörper; hierauf wurde ihm 0,5 ccm Tuberkulin injiziert. Tags darauf trat eine Reaktion in einer Temperatursteigerung von 38,0° C auf 40,3° C ein.

Schlachtergebnis: Primäre Erkrankung der Bronchialdrüsen; dieselben waren um das doppelte vergrößert, zum Teile markig geschwollen; auf der graurötlichen Schnittfläche zeigten sich verwaschen kleine

Trübungen, und in derselben konnte man Knötchen bemerken; auf der unteren Partie des großen Lappens der rechten Lunge waren vereinzelte tuberkulose Herde zu bemerken.

4. Kuh, ca. 8 Jahre alt, bekam 30 g Hemmungskörper, hierauf wurde ihr 0,5 Tuberkulin injiziert; andern Tags darauf trat eine Temperatursteigerung ein von 1,8° (37,8 ° C — 40,6 ° C). Das Ergebnis der Fleischbeschau war: Vollständiges Fehlen von tuberkulösen Herden an den inneren Organen und den diesbezüglichen Lymphdrüsen; dagegen Tuberkulose des Euters und der dazu gehörigen Lymphdrüsen. Man konnte beim Durchschnitte durch die Hintervierteln zahllose verstreute Tuberkel sehen als hirsekorn- bis erbsengroße Knötchen mit stark gelber Verkäsung; die Knötchen waren schärfer abgesetzt; außerdem war Sklerose des Euters zu erkennen, welche durch Einlagerung von grauen, speckigen Bindegewebszügen hervorgerufen wurde.

Die supramammären Lymphknoten waren vergrößert und hart, auf dem Durchschnitte markig-speckig, mit opaken, käsigen Flecken besetzt.

5. Jungtier, 2 Jahre alt, männlich, ziemlich abgemagert, erhielt 30 gr Hemmungskörper und wurde dann mit 0,5 Tuberkulin geimpft. Temperatursteigerung blieb aus. (38,0 ° C—38,4 ° C).

Fleischbeschauergebnis: Tuberkulose aller inneren Organe, also der Lungen, Leber, Milz und Nieren und der Baucheingeweide.

Wegen Genußuntauglichkeit des Fleisches wurde dasselbe vergraben.

6. Schwein, weiblich, in gutem Ernährungszustande, erhielt 20 gr Hemmungskörper und dann eine

Injektion von 0,3 Tuberkulin. Tags darauf trat eine Reaktion ein in einer Temperatursteigerung von 38,2 ° C auf 40,1 ° C.

Fleischbeschauergebnis: Zerstreute tuberkulöse Herde in der rechten und linken Lunge, und vereinzelte Tuberkelherde in der Leber, wo die tuberkulösen Veränderungen als grauweißliche, zentral trübe, gelbliche Knötchen von Hirsekorngröße zu erkennen waren.

7. Kalb, männlich, 6 Wochen alt, erhielt 15 gr Hemmungskörper und eine Injektion von 0,25 Tuberkulin. Am nächsten Tage trat eine Temperatursteigerung von durchschnittlich 1,5 ° C ein.

Fleischbeschauergebnis: Sämtliche Organe frei von Tuberkulose, nur an der Leber waren einige tuberkulöse Herde zu erkennen.

8. Ochs, ca. 4 Jahre alt, gut genährt, erhielt 40 gr Hemmungskörper und dann eine Injektion von 0,5 ccm Tuberkulin. Am nächsten Tage erfolgte eine Temperatursteigerung von durchschnittlich 1,2 ° C.

Fleischbeschauergebnis: Sämtliche Organe frei von Tuberkulose, nur die untere Partie der linken Lunge war von tuberkulösen Herden durchsetzt, sowie war die rechte Bauchlymphdrüse tuberkulös entartet.

9. Kalb, 2jährig, erhielt 30 gr Hemmungskörper und hienach eine Injektion von 0,5 ccm Tuberkulin. Eine Reaktion trat nicht ein.

Fleischbeschauergebnis: Lungen- und Brustfelltuberkulose nebst Tuberkulose der Bronchialdrüsen.

10. Jungtier, männlich, $1^1/_2$ Jahr alt, erhielt 30 gr Hemmungskörper und wurde dann mit 0,5 Tuberkulin geimpft. Am nächsten Tage trat eine Temperatursteigerung von 1,2—2,0 ° C ein.

Fleischbeschauergebnis: Die linke Bronchialdrüse von ungefähr einer Größe einer Haselnuß war von einem tuberkulösem Herd besetzt, die rechte Bronchialdrüse war markig geschwollen und durchsetzt von vier gelblichen Tuberkelknötchen von Stecknadelkopfgröße.

11. Kuh, 3 Jahre alt, im abgemagerten Zustande, erhielt 30 gr Hemmungskörper und wurde dann mit 0,5 Tuberkulin geimpft.

Eine Reaktion trat am folgenden Tage nicht ein.

Fleischbeschauergebnis: Tuberkulose der Lungen und des Brustfelles, der Bronchialdrüsen und der Leber.

12. Bulle, 2 Jahre alt, erhielt 30 gr Hemmungskörper und wurde dann mit 0,5 ccm Tuberkulin geimpft. Am nächsten Tage trat eine positive Reaktion ein in der Temperatursteigerung von 39,2 ° C—41,2 ° C.

Ergebnis der Fleischbeschau: An der Rippenfläche des linken hinteren Lungenlappens bemerkte man ein etwa erbsengroßes, grauweißes Knötchen, welches leicht über die Oberfläche hervorsprang. Auf dem Durchschnitte konnte man sehen, daß das Knötchen käsig erweicht war; im rechten Lungenflügel fand man 3 solche Knötchen. Die Bronchialdrüsen waren etwas vergrößert, beim Durchschneiden konnte man mehrere leicht vorspringende stecknadelkopf- bis linsengroße Knötchen von grauweißer bis graugelber Farbe erkennen.

Alle anderen Organe waren frei von Tuberkulose.

13. Kuh, 6 Jahre alt, ziemlich stark abgemagert, hustet sehr häufig.

Die vorgenommene Untersuchung ließ den Verdacht auf Tuberkulose erwecken. Betr. Kuh erhielt nun 30 gr Hemmungskörper und wurde dann mit

0,5 ccm Tuberkulin geimpft. Eine Reaktion trat nicht ein. Betr. Kuh wurde später geschlachtet und mußte wegen allgemeiner Tuberkulose als zum menschlichen Genusse untauglich erklärt werden.

14. Kuh, 8 Jahre alt, schlecht genährt, hustet ziemlich stark; sie erhielt 20 gr Hemmungskörper und dann subkutan 0,5 ccm Tuberkulin.

Eine Reaktion trat nicht ein. Schlachtergebnis: Tuberkulose beider Lungen und den dazugehörigen Drüsen.

15. Kuh, 3 Jahre alt, gut genährt, erhielt 30 gr Hemmungskörper und eine Injektion von 0,5 ccm Tuberkulin. Eine Reaktion trat nicht ein.

Schlachtergebnis: Tuberkulose der Lungen und des Brustfelles und der Leber nebst den zugehörigen Drüsen.

16. Kuh, ca. 10 Jahre alt, erhielt nach einem Eingusse von 30 gr Hemmungskörper subkutan 0,5 ccm Tuberkulin.

Eine Reaktion trat nicht ein.

Nach 14 Tagen verendete die betr. Kuh. Das Sektionsergebnis war: Hochgradige Tuberkulose der Lungen, des Brustfelles und der Baucheingeweide.

17. Bei einem Jungtier, weiblich, 2 Jahre alt, trat nach Fütterung mit 30 g Hemmungskörper und nach erfolgter Tuberkulinimpfung keine Reaktion ein.

Schlachtergebnis: Lungentuberkulose nebst Tuberkulose der zugehörigen Lymphdrüsen, sowie Tuberkulose des Brustfelles.

18. Jungtier, männlich, kastriert, $1^1/_2$ Jahr alt, litt sehr oft an Tympanitis, erhielt 20 g Hemmungskörper und subkutan 0,5 ccm Tuberkulin. Am nächsten Tage trat eine Reaktion ein in der Temperatursteigerung von 38,4° C—40,6° C.

Fleischbeschauergebnis: Tuberkulose der mediastinalen Lymphdrüsen.

19. Kuh, 9 Jahre alt, reagierte auf die Tuberkulinimpfung nach vorheriger Fütterung mit 30 g Hemmungskörper nicht.

Schlachtergebnis: Tuberkulose der Leber und der Baucheingeweide.

20. Ochs, 4 Jahre alt, erhielt 30 g Hemmungskörper und 0,5 ccm Tuberkulin subkutan. Eine Reaktion trat nicht ein.

Schlachtergebnis: Bauchfelltuberkulose nebst Tuberkulose der Mittelfelldrüsen, beginnende Tuberkulose der Lungen.

21. Kuh, 4 Jahre alt, zeigte einige derbe, haselnußgroße Knoten im linken Euterviertel; Verdacht auf Eutertuberkulose.

Betr. Kuh reagierte auf die vorgenommene Tuberkulinimpfung, nachdem sie mehr als 30 g Hemmungskörper erhalten hatte.

Steigerung der Innenwärme von 38,1° C—40,5° C.

22. Ochs, 3 Jahre alt, reagierte nicht auf die vorgenommene Tuberkulinimpfung, nachdem er 30 g Hemmungskörper vorher erhalten hatte. Schlachtergebnis: Lungen- und Brustfelltuberkulose nebst den zugehörigen Drüsen.

Bei diesen 22 Versuchen reagierten 14 Tiere nicht, 8 Tiere fanden sich darunter, die trotz Fütterung des Hemmungskörpers auf die erfolgte Tuberkulininjektion eine Reaktion zeigten.

Auffallenderweise handelt es sich bei diesen Tieren um tuberkulöse Erkrankungen in früheren Studien. Es scheint eben die Affinität des tuberkulösen Gewebes zum Tuberkulin — wie auch die starke Reaktion bei

solchen Fällen erkennen läßt — eine so starke zu sein, daß die Wirkungen des Hemmungskörpers noch nicht ganz genügende sind, besonders wenn man bedenkt, daß die zu diesem Versuche verwendeten Präparate nur einen sehr schwachen Antikörpergehalt hatten. Es ist eben praktisch zur Zeit nicht durchführbar, so große Mengen hochwertiger Reinpräparate zu schaffen, um damit größere Tiere genügend behandeln zu können.

Auch die im hygienisch-bakteriologischen Institute der Universität Erlangen von mir angestellten Versuche an 24 Meerschweinchen zeigten deutlich die Einwirkungen unseres Hemmungskörpers auf die Toxine des Tuberkelgiftes. Die Versuche wurden nämlich derart angestellt, daß sämtliche Meerschweinchen mit gleichen Dosen einer Tuberkelbazillenkultur infiziert wurden. Die eine Hälfte wurde, nachdem man durch Vergrößerung der Lymphdrüsen u. s. w. feststellen konnte, daß die Meerschweinchen tuberkulös waren, mit unserem Hemmungskörper gefüttert und dann einige Tage darauf gleich der anderen Hälfte mit einer tödlichen Menge von Tuberkulin infiziert. Während die nicht mit dem Hemmungskörper gefütterten Meerschweinchen ziemlich rasch verendeten, starben die mit dem Hemmungskörper gefütterten an der gleichen Tuberkulindosis nicht, sondern lebten noch geraume Zeit weiter.

Eine von Weichardt[60]) gelegentlich der 78. Versammlung deutscher Naturforscher und Ärzte in Stuttgart demonstrierte Ophthalmoreaktion an Mäusen läßt unzweifelhaft erkennen, daß das Tuberkelbazillenendotoxin Teilgifte enthält, welche durch unseren Hemmungskörper beeinflußt werden.

Auch haben klinische Versuche, die von anderer Seite veröffentlicht wurden, gezeigt, daß mittels unseres

Hemmungskörpers Beeinflußungen tuberkulöser Prozesse möglich sind.

Diese Versuche stehen in vollkommener Übereinstimmung mit unseren Befunden, die von einem ausgedehnten Tiermateriale an Ziegen, Rindern, Meerschweinchen und Mäusen gewonnen wurden und durch welche gezeigt werden konnte, daß unser Hemmungskörper Tuberkelbazillenendotoxine in der Tat teilweise absättigen kann. Es wird zahlreiche Fälle von Tuberkulose geben, bei denen die therapeutische Anwendung des Hemmungskörpers sicher Vorteile bringt, freilich auch viele Fälle veraltete, mit großen Kavernen und Eiterherden verbundene, bei denen das Tuberkelbazillenendotoxin längst nicht mehr der ausschlaggebende Faktor ist[60]).

Bei diesen Mischinfektionen durch verschiedene Krankheitserreger würde uns eine spezifische Behandlung gegen die einzelnen dabei beteiligten Mikroorganismen zum Ziele führen.

Die Gewinnung derartiger spezifischer Heilstoffe ist allerdings vor der Hand noch ein frommer Wunsch. Vielleicht ist der von Heim eingeschlagene Weg, diese Heilstoffe aus den einzelnen Organen zu gewinnen[62]), hierführ sehr geeignet.

Zum Schlusse erfülle ich noch die angenehme Pflicht, Herrn Dr. W. Weichardt, Privatdozent an der Universität Erlangen, für die Anregung zu dieser Arbeit und für die überaus freundliche Unterstützung bei Anfertigung derselben, sowie Herrn Professor Dr. Heim für das große Interesse, das er mir entgegengebracht hat, sowie Herrn Professor Dr. Fleischmann für die gütige Übernahme des Referates meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

Benützte Literatur.

1. Dieudonné, Adolf. Immunität, Schutzimpfung und Serumtherapie. Leipzig 1905.
2. Ehrlich. Gesammelte Arbeiten der Immunitätsforschung. Berlin 1904.
3. Marx. Diagnostik, Serumtherapie und Prophylaxis. Berlin 1902.
4. Kitt, Th. Allgemeine Pathologie für Tierärzte. Stuttgart 1904.
5. Trommsdorf. Archiv für Hygiene. 1906. Bd. 59; H. 1. p. 1.
6. Lubarsch, Untersuchungen über die Ursache der angeborenen und erworbenen Immunität. Berlin 1891.
7. Weichardt, W. Training im Lichte der Immunitätslehre. Sonderabdruck aus der Festschrift für J. Rosenthal. Leipzig 1906.
8. Derselbe. Weiteres aus der modernen Immunitätslehre. Münchener medizinische Wochenschrift 1906. Nr. 16.
9. Arrhenius. Die Anwendung der physikalischen Chemie auf die Serumtherapie. Arbeiten aus dem K. Gesundheitsamt. Bd. XX. 1904.
10. Kißkalt. Beiträge zur Lehre von der natürlichen Immunität. Zeitschrift für Hygiene. Bd. XLVII. 1904.
11. Hutyra und Mareck. Spezielle Pathologie und Therapie der Haustiere. 1. Band. Jena 1905.
12. Rubner. Lehrbuch der Hygiene. Franz Deutike. Leipzig 1903.
13. Sobernheim. Experimentelle Untersuchungen über die Frage der aktiven und passiven Milzbrandimmunität. Zeitschrift für Hygiene. Bd. XXV. 1898.
14. Derselbe Untersuchungen über aktive und passive Milzbrandimmunität. Berliner klinische Wochenschrift 1898 und Zeitschrift für Hygiene. Bd. XXIX. 1899.
15. Marx. Lyssaimmunität. Handbuch von Kolle-Wassermann. Bd. IV.
16. Schüder. Die Tollwut in Deutschland und ihre Bekämpfung. Festschrift für Koch. Jena 1904.

17. Weichardt, W. Über Ermüdungstoxin und -antitoxin. Demonstrationsvortrag. Separatabdruck aus den Verhandlungen der physiologischen Gesellschaft zu Berlin. Jahrgang 1904—1905.
18. Wassermann, A. Immunität bei Bacillus pyocyaneus. Handbuch von Kolle-Wassermann. Bd. IV.
18a. Kempner. Beitrag zur Lehre der Fleischvergiftung. Das Antitoxin des Botulismus, Zeitschrift für Hygiene. Bd. XXVI. 1898.
19. Roemer, P. Experimentelle Untersuchungen über Abrin (Jequiritol) Immunität. Archiv für Opthalmalogie. Bd. LII. 1901.
20. Ehrlich. Experimentelle Untersuchungen über Immunität. 1. Über Ricin. 2. Über Abrin. Deutsche medizinische Wochenschrift 1891.
21. Heim, Lehrbuch der Bakteriologie. Ferdinand Enke. III. Auflage. Stuttgart 1906.
22. v. Behring. Untersuchungen über das Zustandekommen der Dyphtherieimmunität bei Tieren. Deutsche mediz. Wochenschrift 1890.
23. Dieudonné. Ergebnisse der Sammelforschung über das Diphtherieheilserum u. s. w. Arbeiten aus dem K. Gesundheitsamt Bd. XIII. 1897.
24. Kossel, H. Die Behandlung der Diphtherie mit Behrings Heilserum. Berlin 1895.
25. Weichardt, W. Jahresbericht über die Ergebnisse der Immunitätsforschung. II. Bd. Stuttgart 1908.
26. v. Behring. Wertbestimmung und Verwendung des Tetanusantitoxins in der menschenärztlichen und tierärztlichen Praxis. Deutsche mediz. Wochenschrift 1900.
27. Knorr. Experimentelle Untersuchungen über die Grenze der Heilungsmöglichkeit des Tetanus durch Tetanusheilserum. Habilitationsschrift. Marburg 1895.
28. Derselbe. Die Entstehung des Tetanusantitoxins im Tierkörper u. s. w. Fortschritte der Medizin 1897.
29. Derselbe. Das Tetanusgift und seine Beziehungen zum tierischen Organismus. Münchener mediz. Wochenschrift 1898.
30. Derselbe. Die Tetanuserkrankung und ihre Behandlung. Monatshefte für praktische Tierheilkunde. Bd. X. 1898.
31. Emmerich und Mastbaum. Die Ursache über Immunität, die Heilung von Infektionskrankheiten, speziell des Rotlaufes der

Schweine und ein neues Schutzimpfungsverfahren gegen diese Krankheit. Archiv für Hygiene, 1891.

32. Lorenz. Ein Schutzimpfungsverfahren gegen Schweinerotlauf. Zentralblatt für Bakteriologie. Bd. XIII. 1893.
33. Voges und Schütz. Über Impfungen zum Schutze gegen den Rotlauf des Schweines u. s. w. Zeitschrift für Hygiene. Bd. XXVIII. 1898.
34. Preisz. Immunität beim Rotlauf der Schweine. Handbuch von Kolle-Wassermann. Bd. IV.
35. Lorenz. Die Bekämpfung des Schweinerotlaufs durch Schutzimpfung. Zentralblatt für Bakteriologie. Bd. XX. 1896.
36a. Hutyra. Schutzimpfungen gegen Milzbrand und Rotlauf der Schweine. Monatshefte für praktische Tierheilkunde. Bd. VI.
36b. Bongert, J. Bakteriologische Diagnostik mit besonderer Berücksichtigung der Immunitätslehre, der Serodiagnostik und der Schutzimpfungen. II. Auflage. Leipzig 1908.
37. Loeffler und Frosch. Berichte der Kommission zur Erforschung der Maul- und Klauenseuche. Deutsche medizinische Wochenschrift 1898.
38. Dieselben. Schutzimpfung gegen Maul- und Klauenseuche. Deutsche tierärztliche Wochenschrift 1899 und Festschrift für R. Koch. Jena 1904.
39. Casper. Immunität bei Maul- und Klauenseuche. Handbuch von Kolle-Wassermann. Bd. IV.
40. Koch, R. Berichte über seine in Kimberley ausgeführten Experimentalstudien zur Bekämpfung der Rinderpest. Deutsche mediz. Wochenschrift. 1897.
41. Kolle und Turner. Über Schutzimpfungen und Heilserum bei Rinderpest. Zeitschrift für Hygiene. Bd. XXIX. 1899.
42. Sobernheim. Immunität bei Rinderpest. Handbuch von Kolle-Wassermann. Bd. IV.
43. Derselbe. Experimentelle Untersuchungen über die Frage der aktiven und passiven Milzbrandimmunität. Zeitschrift für Hygiene. Bd. XXV. 1898.
44. Derselbe. Untersuchungen über aktive und passive Milzbrandimmunität. Berliner kl. Wochenschrift 1898 und Zeitschrift für Hygiene. Bd. XXIX. 1899.
45. Derselbe. Über ein neues Verfahren der Schutzimpfung gegen Milzbrand. Berl. klin. Wochenschrift, 1902.

46. Kitt. Über Rauschbrandschutzimpfung mit Reinkulturen. Monatshefte für praktische Tierheilkunde. Bd. V. 1893.
47. Derselbe. Serumimpfung gegen Rauschbrand. Dieselbe Zeitschrift 1899.
48. Derselbe. Immunität und Schutzimpfungen bei Rauschbrand der Rinder. Handbuch von Kolle-Wassermann. Bd. IV.
49. Koch, R. Über neue Tuberkulinpräparate. Deutsche mediz. Wochenschrift 1897.
50. v. Behring, Roemer und Ruppel. Tuberkulose. Beiträge zur experimentellen Therapie. Marburg 1902.
51. Deutscher Landwirtschaftsrat. Die Bekämpfung der Rindertuberkulose mit Bovovaccin und Tauruman auf Grund der in Mecklenburg-Strelitz gemachten Erfahrungen. Berlin 1907.
52. Lorenz. Zeitschrift für Tiermedizin 1905.
52a. Zentralblatt für Bakteriologie 1907—1909.
53. Klimmer. Zeitschrift für Tiermedizin. Neue Folge; XII. Bd. 1908.
54. Weichardt, W. Serologische Studien auf dem Gebiete der experimentellen Therapie. Habilitationsschrift. Stuttgart 1905.
55. Derselbe. Über Ermüdungstoxin und dessen Antitoxin. Vierte Mitteilung. Münchener mediz. Wochenschrift 1906. Nr. 1.
56. Derselbe. Studien über einen neuen Hemmungskörper. Fünfte Mitteilung. Münchener mediz. Wochenschrift 1906. Nr. 35.
57. Derselbe. Toxische und antitoxische Eiweißabspaltungsprodukte. Demonstrationsvortrag. Ärztlicher Bezirksverein Erlangen. Sitzung am 19. Februar 1906.
58. Derselbe. Über neue Fundorte von Eiweißabspaltungsantigonen mit Ermüdungstoxincharakter und über den Hemmungskörper. Demonstrationsvortrag. Sitzung der Physicomedica Erlangen
59. Derselbe. Eiweißabspaltungsantigon von Ermüdungstoxincharakter. Sonderabdruck aus dem Zentralblatt für die gesamte Physiologie und Pathologie des Stoffwechsels. Neue Folge. 1907. Nr. 17.
60. Derselbe. Über Ermüdungstoxin und deren Hemmungskörper. Vortrag, gehalten am 19. September 1906. (78. Versammlung deutscher Naturforscher und Ärzte in Stuttgart). Sonderabdruck aus der medizinischen Klinik. Jahrgang 1906. Nr. 44.
61. Ostertag, R. Handbuch der Fleischbeschau. 4. Auflage. Stuttgart 1902.
62. Heim, L. Münchener medizinische Wochenschrift 1909. Nr. 1.

Lebenslauf.

Hermann Fluhrer, geboren am 5. Mai 1878, zu Unterampfrach als Sohn des damaligen Volksschullehrers und Kantors Wilhelm Fluhrer, trat nach vierjährigem Besuche der Volksschule in das Gymnasium zu Ansbach ein, welches ich im Herbste 1898 verließ, um Veterinärmedizin zu studieren, und zwar in München und in Gießen, woselbst ich im Mai 1900 die tierärztliche Vorprüfung bestand. Im Juli 1902 bestand ich als Privatstudierender das Absolutorium am Gymnasium zu Schweinfurt; studierte bis zum Wintersemester 1903/04 Medizin an der Universität Würzburg, worauf ich dann wieder nach Gießen zurückging, um dort Medizin und Veterinärmedizin zu studieren. Im Juli des Jahres 1904 erlangte ich die Approbation als Tierarzt. Am 25. August 1904 wurde ich zum Distriktstierarzte in Gräfenberg ernannt. In den Jahren 1905 bis 1906 war ich an der Universität Erlangen immatrikuliert als Studierender der Medizin, und begann mit der Anfertigung der Doktorsarbeit. Im Oktober 1907 bestand ich in München das Staatsexamen für beamtete Tierärzte.